

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> :</b> <b>C07C 309/65, C07D 307/80, A61K 31/255, 31/343</b>		<b>A1</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/10967</b> <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 2. März 2000 (02.03.00)</b>
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP99/05682 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 6. August 1999 (06.08.99) <b>(30) Prioritätsdaten:</b> 198 37 638.3      19. August 1998 (19.08.98)      DE <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE). <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> MITTENDORF, Joachim [DE/DE]; Wildsteig 30a, D-42113 Wuppertal (DE). DRESSEL, Jürgen [DE/DE]; Tuchstrasse 48, D-42477 Radevormwald (DE). MATZKE, Michael [DE/DE]; Am Jagdhaus 112, D-42113 Wuppertal (DE). KELDENICH, Jörg [DE/DE]; Damschkeweg 49, D-42113 Wuppertal (DE). MAULER, Frank [DE/DE]; Stargarderstrasse 8, D-51491 Overath (DE). DE VRY, Jean-Marie-Victor [BE/DE]; Adelenhof 36, D-51491 Rösrath (DE). FRANZ, Jürgen [DE/DE]; Meesmannstrasse 18, D-58456 Witten (DE). SPREYER, Peter [DE/DE]; Stoffeler Broich 5, D-40225 Düsseldorf (DE). VÖHRINGER, Verena [DE/DE]; Am Hochsitz 17, D-42113 Wuppertal (DE). SCHUMACHER, Joachim [DE/DE]; Fliederstrasse 5, D-42113 Wuppertal			(DE). ROCK, Michael-Harold [GB/DK]; Risbjergvej 28, DK-2650 Hvidovre (DK). HORVATH, Ervin [DE/DE]; Theodor-Storm-Strasse 4, D-51373 Leverkusen (DE). FRIEDL, Arno [DE/DE]; Im Hilgersfeld 53, D-51427 Bergisch Gladbach (DE). MOHRS, Klaus-Helmut [DE/DE]; Wildsteig 24, D-42113 Wuppertal (DE). RADDATZ, Siegfried [DE/DE]; Jakob-Böhme-Strasse 21, D-51065 Köln (DE). JORK, Reinhard [DE/DE]; Spuler Weg 43, D-42781 Haan (DE). <b>(74) Gemeinsamer Vertreter:</b> BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE). <b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
<b>(54) Title:</b> NOVEL ARYL SULPHONAMIDES AND ANALOGUES <b>(54) Bezeichnung:</b> NEUE ARYLSULFONAMIDE UND ANALOGA <b>(57) Abstract</b> <p>The present invention relates to novel aryl sulphonamides and analogues, methods for the production and use thereof in the prophylaxis and treatment of neurodegenerative diseases, especially in the treatment of apoplexia cerebri, craniocerebral trauma, pain and spasticity.</p> <b>(57) Zusammenfassung</b> <p>Die vorliegende Erfindung betrifft neue Arylsulfonamide und Analoga, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Prophylaxe und Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere zur Behandlung von Apoplexia Cerebri, Schädel-Hirn-Trauma, Schmerz und Spastizität.</p>			

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

### Neue Arylsulfonamide und Analoga

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Arylsulfonamide und Analoga, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Prophylaxe und Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere zur Behandlung von Apoplexia Cerebri, Schädel-Hirn-Trauma, Schmerz und Spastizität.

$\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) und in geringem Maße auch  $\Delta^8$ -THC sind die biologisch aktiven Bestandteile in Extrakten der Pflanze Cannabis sativa (Marihuana, Haschisch) und sind verantwortlich für die Effekte auf das menschliche Zentrale Nervensystem (ZNS). Potentielle historische und kontemporäre therapeutische Anwendungen von Cannabis-Präparaten umfassen u.a. Analgesie, Emesis, Anorexie, Glaukom und Bewegungsstörungen.

Bislang wurden zwei Subtypen von Cannabinoid-Rezeptoren und eine Spleiß-Variante identifiziert. Der CB1-Rezeptor (Nature 1990, 346, 561) und eine Spleiß-Variante CB1a (J. Biol. Chem. 1995, 270, 3726) sind überwiegend im Zentralen Nervensystem lokalisiert. Der CB2-Rezeptor wurde überwiegend im peripheren Gewebe, insbesondere in Leukozyten, Milz und Makrophagen gefunden (Eur. J. Biochem. 1995, 232, 54).

CB1 und CB2-Rezeptoren besitzen sieben Transmembranregionen und gehören zur Familie der G-Protein-Rezeptoren. Beide Rezeptoren sind negativ gekoppelt via  $G_i/G_o$ -Protein zur Adenylatcyclase und möglicherweise negativ gekoppelt zur präsynaptischen Freisetzung von Glutamat (J. Neurosci. 1996, 16, 4322). CB1-Rezeptoren sind darüberhinaus positiv gekoppelt mit Kalium-Kanälen sowie negativ gekoppelt mit N- und Q-Typ Calcium-Kanälen.

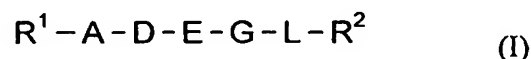
Vier Klassen von CB1-Rezeptor-Agonisten sind bisher bekannt: klassische Cannabinoide, wie beispielsweise  $\Delta^9$ -THC, nichtklassische Cannabinoide, Aminoalkylindole

und Eicosanoide. Zu den letzten gehört der allgemein akzeptierte endogene CB1-Rezeptor-Agonist Anandamid.

5 Außerdem ist bekannt, daß Apoplexia Cerebri eine Folge einer plötzlichen Durchblutungsstörung eines menschlichen Gehirnbereichs mit nachfolgenden Funktionsausfällen, mit entsprechenden neurologischen und/oder psychischen Symptomen ist. Die Ursachen für Apoplexia Cerebri können in Hirnblutungen (z.B. nach einem Gefäßriß bei Hypertonie, Arteriosklerose und apoplektischem Aneurysma) und Ischämien (z.B. durch eine Blutdruckabfallkrise oder Embolie) liegen. Die  
10 Funktionsausfälle im Gehirn führen zu einer Degeneration oder Abtötung der Gehirnzellen (Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 1981, 1, 155); Chem. Eng. News 1996 (May 13), 41; Trends Pharmacol. Sci. 1996, 17, 227). Unter Schädel/Hirn-Trauma versteht man gedeckte und offene Schädelverletzungen mit Gehirnbeteiligung.

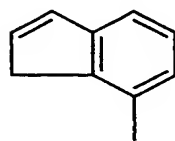
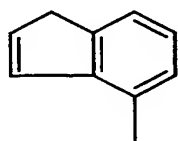
15

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

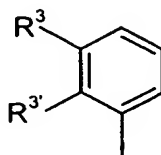


20 in welcher

$R^1$  für einen Rest der Formel



oder



worin

25

$R^3$  und  $R^3$  gemeinsam unter Einbezug der phenylischen Doppelbindung einen 5-gliedrigen, gesättigten, partiell ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus bilden, der ein bis zwei Heteroatome aus der Reihe S, N oder O oder einen Rest der Formel -NQ enthält,

5

worin

Q Wasserstoff oder  $(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeutet,

10

und wobei alle oben aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten gegebenenfalls geminal substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

15

Halogen, Carboxyl, Hydroxy, Phenyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxycarbonyl,  $(C_1-C_8)$ -Alkyl, das seinerseits durch Halogen,  $C_1-C_6$ -Alkylsulfonyloxy, Azid, Amino, Mono $(C_1-C_6)$ -Alkylamino, Di $(C_1-C_6)$ -Alkylamino oder Hydroxy substituiert sein kann, einer Gruppe der Formel  $-(CO)_b-NR^4R^5$ ,

20

worin

b eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

25

$R^4$  und  $R^5$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Phenyl,  $(C_1-C_6)$ -Acyl, cyclo $(C_4-C_7)$ -Acyl, Benzoyl oder  $(C_1-C_6)$ -Alkyl, das gegebenenfalls durch Amino, Mono $(C_1-C_6)$ -Alkylamino, Di $(C_1-C_6)$ -Alkylamino substituiert ist, bedeuten,

30

oder

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein oder mehrere weitere(s) Heteroatom(e) aus der Reihe S, O und/oder einen oder mehrere Rest(e) der Formel -NR<sup>8</sup> enthalten kann,

worin

R<sup>8</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Acyl bedeutet,

und

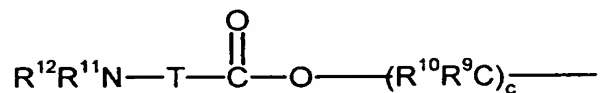
einer Gruppe der Formel -NR<sup>6</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>

worin

R<sup>6</sup> Wasserstoff, Phenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Acyl bedeutet,

R<sup>7</sup> Phenyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeutet,

und einen Rest der Formel



worin

c eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeutet,

R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeuten,

T einen Rest der Formel  $-(CH_2)_d-$  bedeutet,

worin

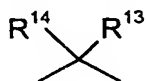
5

d eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeutet,

oder

10

T einen Teil eines Aminosäurerestes der Formel



bedeutet,

worin

15

$R^{13}$  und  $R^{14}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

oder

20

$R^{13}$  Wasserstoff oder Methyl bedeutet

und

25

$R^{14}$   $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl oder  $(C_6-C_{10})$ -Aryl oder Wasserstoff bedeutet, oder  $(C_1-C_8)$ -Alkyl bedeutet,

wobei das (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl gegebenenfalls durch Methylthio, Hydroxy, Mercapto, Guanidyl oder durch eine Gruppe der Formel -NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> oder -NR<sup>17</sup>-OC- substituiert ist,

5 worin

R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl oder Phenyl bedeuten

10 und

R<sup>17</sup> Hydroxy, Benzyloxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy oder die oben aufgeführte Gruppe -NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> bedeutet,

15                   oder das (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl gegebenenfalls durch (C3-C6)-Cycloalkyl oder  
                      Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Halogen  
                      oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder Amino substituiert ist,

20 oder das (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl gegebenenfalls durch Imidazolyl oder Indolyl substituiert ist, worin die entsprechenden -NH-Funktionen gegebenenfalls durch (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder durch eine Aminoschutzgruppe geschützt sind,

25 R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder eine typische Aminoschutzgruppe bedeuten,

oder

30 R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein weiteres



Heteroatom aus der Reihe S, O oder einen Rest der Formel  $-NR^{18}$  enthalten kann,

worin

5

$R^{18}$  Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl oder Phenyl bedeutet,

A und E gleich oder verschieden sind und für eine Bindung oder für  $(C_1-C_4)$ -Alkylen stehen,

10

D für ein Sauerstoffatom oder für einen Rest der Formel  $-S(O)_e-$  oder  $-N(R^{19})-$  steht,

worin

15

e eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

$R^9$  Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl oder  $(C_1-C_6)$ -Acyl bedeutet,

20

G für zweifach gebundenes  $(C_6-C_{10})$ -Aryl oder für einen zweifach gebundenen 5-bis 7-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

25

Hydroxy, Trifluormethyl, Carboxyl, Halogen,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl, Hydroxy $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxycarbonyl, sowie Gruppen der Formeln  $-CO-O-(CH_2)_f-NR^{20}R^{21}$ ,  $-NR^{22}-SO_2R^{23}$ ,  $-(CH_2)_g-(CO)_h-NR^{24}R^{25}$  und  $-OR^{26}$ ,

30

worin

f eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

g und h gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0 oder 1 bedeuten,

5  $R^{20}$  und  $R^{21}$  die oben angegebene Bedeutung von  $R^4$  und  $R^5$  haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

$R^{22}$  die oben angegebene Bedeutung von  $R^6$  hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

10

$R^{23}$  die oben angegebene Bedeutung von  $R^7$  hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

15  $R^{24}$  und  $R^{25}$  die oben angegebene Bedeutung von  $R^4$  und  $R^5$  haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

oder unabhängig voneinander einen Rest der Formel

$-(CH_2)_i-NR^{27}R^{28}$  darstellen,

20

worin

i eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

25

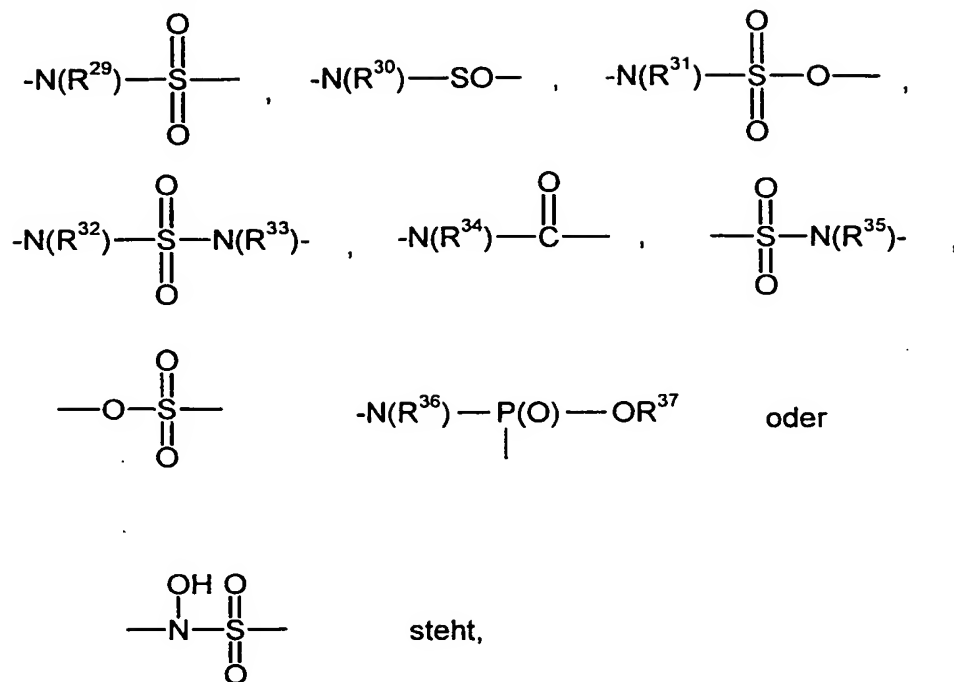
und

$R^{27}$  und  $R^{28}$  die oben angegebene Bedeutung von  $R^4$  und  $R^5$  haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

30

$R^{26}$   $(C_6-C_{10})$ -Aryl bedeutet,

L für einen Rest der Formel -O-, -NH-,



wobei die Anbindung der Reste an G linksbündig erfolgt,

5

und worin  $R^{29}$ ,  $R^{30}$ ,  $R^{31}$ ,  $R^{32}$ ,  $R^{33}$ ,  $R^{34}$ ,  $R^{35}$ ,  $R^{36}$  und  $R^{37}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeuten,

oder

10

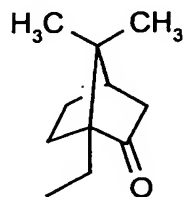
$R^{29}$  einen Rest der Formel -SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup> bedeutet,

$R^2$  für (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

15

Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Amino und (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, oder

für den Rest der Formel

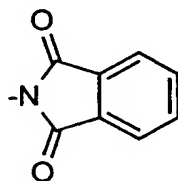


oder Morpholin steht, oder

für C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl steht, oder

für (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkenyl oder (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkynyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Cyano, Azido, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Perfluoralkoxy, partiell fluoriertem (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, einem Rest der Formel



, -NR<sup>38</sup>R<sup>39</sup>,

worin

R<sup>38</sup> und R<sup>39</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Halogen, Nitro, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy und einer Gruppe der Formel -NR<sup>40</sup>R<sup>41</sup>,

worin

$R^{40}$  und  $R^{41}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder  $(C_1-C_6)$ -Alkyl oder  $(C_1-C_6)$ -Acyl bedeuten,

5 und einem 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:  
Halogen, Nitro, Hydroxy,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy und einer Gruppe der Formel  $-NR^{40}R^{41}$ ,

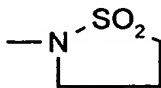
10

worin

$R^{40}$  und  $R^{41}$  wie oben definiert sind,

15 oder

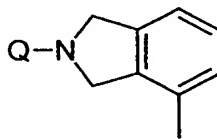
L und  $R^2$  gemeinsam für einen Rest der Formel



stehen,

20 und deren pharmazeutisch verträgliche Salze,

mit der Maßgabe, daß  $R^1$  nicht für einen unsubstituierten oder wie oben beschriebenen substituierten Rest der Formel



25 stehen darf, worin Q die oben angegebene Bedeutung hat..

Aminoschutzgruppe im Rahmen der Erfindung sind die üblichen in der Peptid-Chemie verwendeten Aminoschutzgruppen.

Hierzu gehören bevorzugt: Benzyloxycarbonyl, 3,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 3,5-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 2,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, 4-Nitrobenzyloxycarbonyl, 2-Nitrobenzyloxycarbonyl, 2-Nitro-4,5-dimethoxybenzyloxycarbonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl, tert.Butoxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, Vinyloxycarbonyl, 2-Nitrobenzyloxycarbonyl, 3,4,5-Trimethoxybenzyloxycarbonyl, Cyclohexoxycarbonyl, 1,1-Dimethylethoxycarbonyl, Adamantylcarbonyl, Phthaloyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlor-tert-butoxycarbonyl, Menthylloxycarbonyl, Phenoxycarbonyl, 4-Nitrophenoxycarbonyl, Fluorenyl-9-methoxycarbonyl, Formyl, Acetyl, Propionyl, Pivaloyl, 2-Chloracetyl, 2-Bromacetyl, 2,2,2-Trifluoracetyl, 2,2,2-Trichloracetyl, Benzoyl, 4-Chlorbenzoyl, 4-Brombenzoyl, 4-Nitrobenzoyl, Phthalimido, Isovaleroyl oder Benzyloxymethylen, 4-Nitrobenzyl, 2,4-Dinitrobenzyl oder 4-Nitrophenyl.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren oder deren jeweiligen Mischungen. Diese Mischungen der Enantiomeren und Diastereomeren lassen sich in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Im allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Basen oder Säuren genannt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure,

Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoessäure.

5

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. 10 Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin, Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin.

Zur vorliegenden Erfindung gehören auch Ammoniumverbindungen, die durch Überführung der freien Amine mittels Alkylierung hergestellt werden können.

15

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten im allgemeinen die folgende Bedeutung:

(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkyl steht im allgemeinen in Abhängigkeit von den oben aufgeführten 20 Substituenten für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl, Isohexyl, Heptyl, Isoheptyl, Octyl und Isooctyl genannt. Bevorzugt ist (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, z.B. Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl.

25

(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkenyl stehen im allgemeinen in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis 6 und 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit einer oder zwei Doppelbindungen. Bevorzugt ist der Niederalkylrest mit 2 bis 4 und 2 bis 10 30 Kohlenstoffatomen und einer Doppelbindung. Besonders bevorzugt ist ein Alkenylrest mit 2 bis 3 und 2 bis 8 Kohlenstoffatomen und einer Doppelbindung. Beispielsweise

seien Allyl, Propenyl, Isopropenyl, Butenyl, Isobutenyl, Pentenyl, Isopentenyl, Hexenyl, Isohexenyl, Heptenyl, Isoheptenyl, Octenyl und Isooctenyl genannt.

5 (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkynyl steht im allgemeinen in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit einer oder zwei Dreifachbindungen. Bevorzugt ist der Niederalkylrest mit 2 bis etwa 10 Kohlenstoffatomen und einer Dreifachbindung. Besonders bevorzugt ist ein Alkylrest mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen und einer Dreifachbindung. Beispielsweise seien  
10 Acetylen, 2-Butin, 2-Pentin und 2-Hexin genannt.

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Acyl steht im allgemeinen in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten für geradkettiges oder verzweigtes Niedrigalkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die über eine Carbonylgruppe gebunden sind. Bevorzugt sind Alkylreste mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen. Ganz besonders bevorzugt sind beispielsweise  
15 Alkylreste mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Acetyl, Ethylcarbonyl, Propylcarbonyl, Isopropylcarbonyl, Butylcarbonyl und Isobutylcarbonyl.

20 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy steht im allgemeinen in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten für einen über ein Sauerstoffatom gebundenen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist Niederalkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist ein Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methoxy, Ethoxy, Propoxy,  
25 Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, Pentoxy, Isopentoxy, Hexoxy, Isohexoxy, Heptoxy, Isoheptoxy, Octoxy oder Isooctoxy genannt.

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- Alkoxycarbonyl kann beispielsweise durch die Formel



30 dargestellt werden.



Alkyl steht hierbei für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt wird Niederalkoxycarbonyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil. Beispielsweise seien die folgenden Alkoxycarbonylreste genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl oder Isobutoxycarbonyl.

(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl steht im allgemeinen für einen cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl. Beispielsweise seien Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl genannt.

cyclo(C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)Acyl steht im allgemeinen in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten für Cyclopropylcarbonyl, Cyclobutylcarbonyl, Cyclopentylcarbonyl oder Cyclohexylcarbonyl.

(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Perfluoralkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und 3 bis 13 Fluoratomen. Bevorzugt ist ein Alkoxyrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen und 3 bis 9 Fluoratomen.

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-partiell fluoriertes Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und 3 bis 5 Fluoratomen. Bevorzugt ist ein Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und 3 Fluoratomen. Besonders bevorzugt ist ein Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, der durch Trifluormethyl substituiert ist.

Halogen steht im Rahmen der Erfindung für Fluor, Chlor, Brom und Jod.

Aromatische, gesättigte und ungesättigte Heterocyclen stehen im Rahmen der Erfindung in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten im allgemeinen

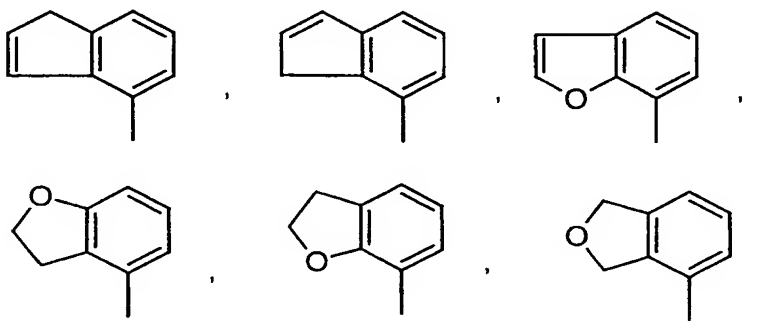
für einen 5- bis 7-gliedrigen oder 5- bis 6-gliedrigen, vorzugsweise 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus, der bis zu 3 Heteroatome aus der Reihe S, N und/oder O enthalten und der gegebenenfalls auch über ein Stickstoffatom gebunden sein kann. Beispielsweise seien genannt: Pyridyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl, Pyrimidyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Morpholin oder Piperidyl. Bevorzugt sind Pyridyl, Furyl, Morpholin, Piperidyl und Piperazinyl.

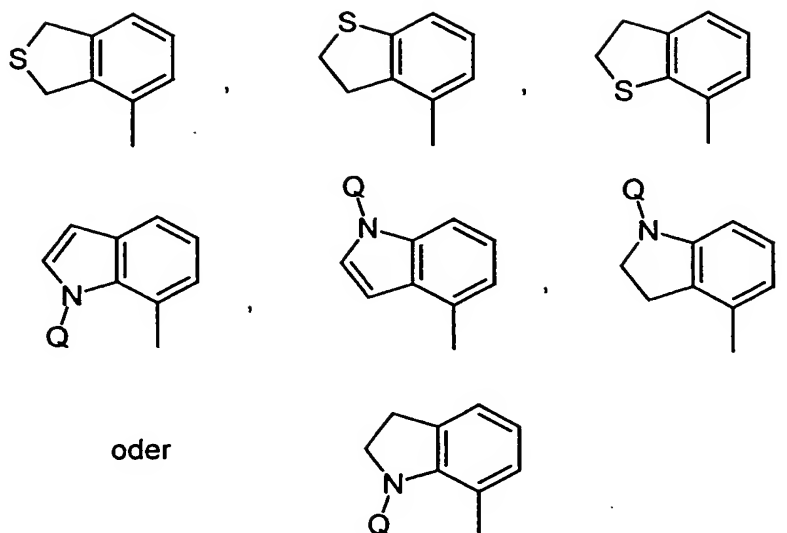
(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Keton steht im Rahmen der Erfindung für ein gesättigtes oder ungesättigtes Keton mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Aceton, Butanon, But-1-en-3-on, But-1-in-3-on, Pentan-3-on, Pentan-2-on, Pent-1-en-3-on, Pent-1-in-3-on, Penta-1,4-dien-3-on, 3-Methylbutan-2-on, Cyclopropylmethylketon, Cyclopentanon, Hexan-2-on, Hexan-3-on, Cyclohexanon, 2-Methylcyclopentanon, 2-Ethylcyclobutanon.

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Aldehyd steht im Rahmen der Erfindung für einen gesättigten oder ungesättigten Aldehyd mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Formaldehyd, Acetaldehyd, Propionaldehyd, Butyraldehyd, Isobutyraldehyd, Cyclopropylcarbaldehyd, But-2-enal, But-2-in-al, Pentanal, Isopentanal, Pivaldehyd, Cyclobutylcarbaldehyd, 2-Methylcyclopropylcarbaldehyd, Pent-2-enal, Pent-4-enal, Hexanal, 2-Cyclobutylacetaldehyd.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin

R<sup>1</sup> für einen Rest der Formel





oder

steht,

worin

Q Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl bedeutet,

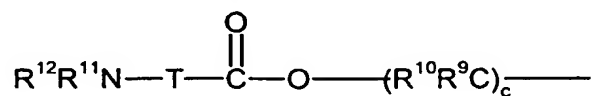
5

und wobei die oben aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten gegebenenfalls geminal substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

10

Fluor, Chlor, Carboxyl, Hydroxyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkoxy-carbonyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, das seinerseits durch Fluor, Chlor oder Hydroxy substituiert sein kann,

und einen Rest der Formel



15

worin

c eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeutet,

$R^9$  und  $R^{10}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder  $(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeuten,

T einen Rest der Formel  $-(CH_2)_d-$  bedeutet,

5

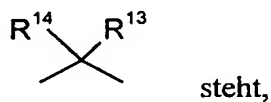
worin

d eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeutet,

10

oder

T für einen Teil eines Aminosäurerestes der Formel



15

worin

$R^{13}$  und  $R^{14}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder  $(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeuten,

20

oder

$R^{13}$  Wasserstoff oder Methyl bedeutet

und

25

$R^{14}$  Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl oder Wasserstoff bedeutet, oder  $(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeutet,

wobei das Alkyl gegebenenfalls durch Methylthio, Hydroxy, Mercapto, Guanidyl oder durch eine Gruppe der Formel  $-NR^{15}R^{16}$  oder  $-NR^{17}-OC-$  substituiert ist,

5 worin

R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder Phenyl bedeuten

10 und

R<sup>17</sup> Hydroxy, Benzyloxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder die oben aufgeführte Gruppe -NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> bedeutet,

15                   oder   das (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl gegebenenfalls durch Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy oder Amino substituiert ist,

20 oder

R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeuten,

25 oder

R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholinyl-Piperidinyll oder Piperazinyllring bilden,

30 A und E gleich oder verschieden sind und für eine Bindung oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylen  
stehen.

- D für ein Sauerstoffatom steht,
- 5 G für zweifach gebundenes Phenyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:  
Hydroxy, Trifluormethyl, Carboxyl, Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Hydroxy(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl, sowie Gruppen der Formeln -CO-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>-NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>, -NR<sup>22</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>23</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>-(CO)<sub>h</sub>-NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup> und -OR<sup>26</sup>,
- 10 worin
- f eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,
- 15 g und h gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0 oder 1 bedeuten,
- R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,
- 20 R<sup>22</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>6</sup> hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,
- R<sup>23</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>7</sup> hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,
- 25 R<sup>24</sup> und R<sup>25</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, oder unabhängig voneinander einen Rest der Formel -(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>-NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup> darstellen,
- 30 worin

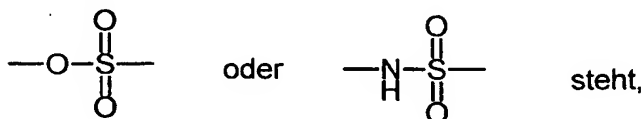
i eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,

und

5  $R^{27}$  und  $R^{28}$  die oben angegebene Bedeutung von  $R^{20}$  und  $R^{21}$  haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

$R^{26}$  Phenyl oder Naphthyl bedeutet,

10 L für einen Rest der Formel



wobei die Anbindung der Reste an G linksbündig erfolgt,

15  $R^2$  für  $(C_1-C_{10})$ -Alkyl steht, das gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituten substituiert ist, die aus der Gruppe ausgewählt sind die besteht aus:

Fluor, Chlor, Brom, Phenyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Azido,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy,  $(C_1-C_5)$ -Perfluoralkoxy oder partiell fluoriertem  $(C_1-C_4)$ Alkoxy

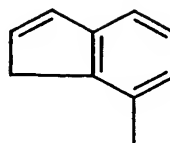
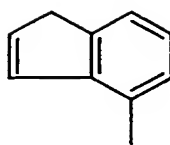
20

und deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

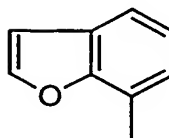
Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

25 worin

$R^1$  für einen Rest der Formel



oder



steht,

und wobei die oben aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

- 5 Chlor, Fluor, Hydroxyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das seinerseits durch Hydroxy substituiert sein kann,

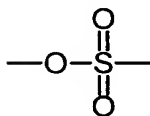
A und E gleich oder verschieden sind und für eine Bindung stehen,

- 10 D für ein Sauerstoffatom steht,

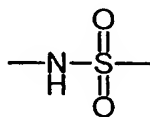
- G für zweifach gebundenes Phenyl steht, das gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

- 15 Hydroxy, Trifluormethyl, Carboxyl, Fluor, Chlor, Brom, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, Hydroxy(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy

- L für einen Rest der Formel



oder



steht,

20

wobei die Anbindung der Reste an G linksbündig erfolgt,



$R^2$  für  $(C_1-C_8)$ -Alkyl steht, das gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

5 Fluor, Chlor, Brom, Phenyl, Trifluormethyl oder Trifluormethyl-substituiertem  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy,

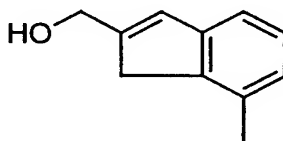
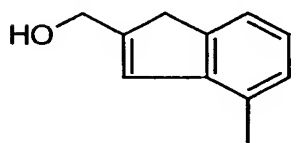
und deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der Formel (I),

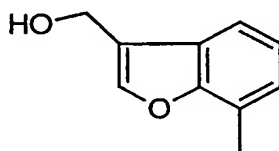
10

worin

$R^1$  für einen Rest der Formel



oder



steht,

15

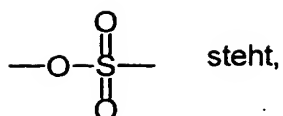
A und E für eine Bindung stehen,

D für ein Sauerstoffatom steht,

20

G für zweifachgebundenes Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Brom substituiert ist,

L für einen Rest der Formel

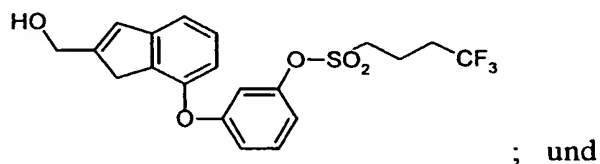
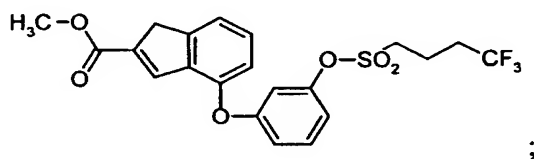
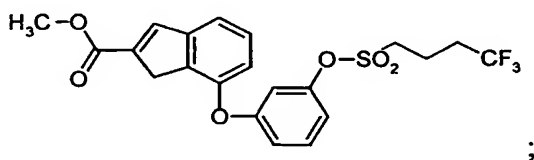
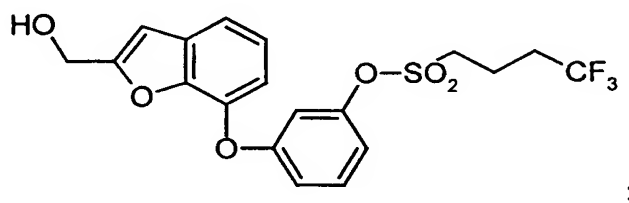


wobei die Anbindung des Restes an G linksbündig erfolgt,

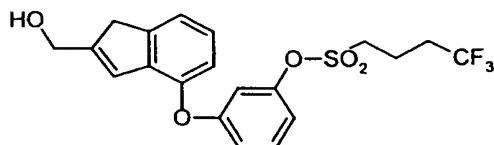
- 5       $R^2$       für  $(C_1-C_4)$ -Alkyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor oder Trifluormethyl substituiert ist,

und deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

- 10      Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe



15



Außerdem wurde ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

5 [A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



in welcher

10

$R^1$ , A, D, E und G die oben angegebene Bedeutung haben und

M für Sauerstoff oder  $-N(R^{42})-$  steht

15

worin

$R^{42}$  Wasserstoff oder  $(C_1-C_4)$ -Alkyl ist,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

20



in welcher

25

$R^2$  die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

$R^{43}$  für Halogen, vorzugsweise Chlor oder Iod steht,

30

U für einen Rest der Formel  $-SO_2-$ ,  $-SO-$ ,  $-CO-$ ,  $-P(O)(OR^{37})-$  oder eine Einfachbindung steht,

worin

$R^{37}$  die oben angegebene Bedeutung hat,

5 zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)



in welcher

10

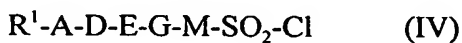
$R^1$ , A, D, E, G, M, U und  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung haben,

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, umgesetzt werden

15 oder

[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

zunächst mit Chlorsulfonsäuretrialkylsilylester, vorzugsweise Chlorsulfonsäuretri-  
20 methylsilylester, umgesetzt werden, mit einer Säure versetzt werden und dann mit  
einem Chlorierungsmittel, vorzugsweise Phosphorpentachlorid, zu einer Verbindung  
der allgemeinen Formel (IV)



25

in welcher

$R^1$ , A, D, E, G und M die oben angegebene Bedeutung haben,

30 umgesetzt werden und anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V)



in welcher

5  $\text{R}^2$  die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und

V für Sauerstoff oder Stickstoff steht,

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib)

10



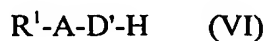
in welcher

15  $\text{R}^1$ , A, D, E, G, M, V und  $\text{R}^2$  die oben angegebene Bedeutung haben,

in inerten Lösemitteln in Anwesenheit von  $\text{Bzl-NEt}_3^+\text{Cl}^-$  und einer Base, umgesetzt werden

20 oder

[C] Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



25

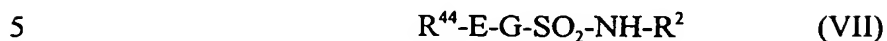
in welcher

$\text{R}^1$  und A die oben angegebene Bedeutung haben und

30  $\text{D}'$  für Sauerstoff, Schwefel oder  $\text{-N(R}^{19}\text{)-}$  steht und

$R^{19}$  die oben angegebene Bedeutung hat,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)



in welcher

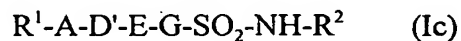
E, G und  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung haben und

10

$R^{44}$  für eine Abgangsgruppe, bevorzugt Halogen, besonders bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom steht,

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ic)

15



in welcher

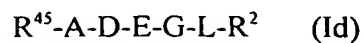
20  $R^1$ , A, D', E, G und  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung haben,

umgesetzt werden,

oder

25

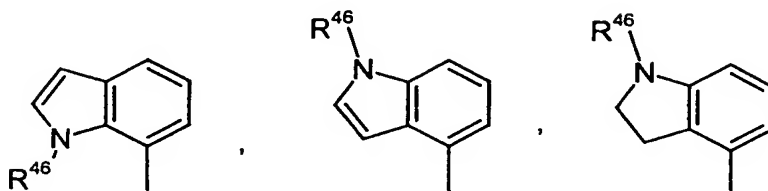
[D] Verbindungen der allgemeinen Formel (Id)



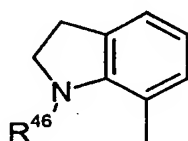
30 in welcher

A, D, E, G, L und  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung haben und

$R^{45}$  für Reste der Formeln



oder



steht,

5 worin

$R^{46}$  für  $(C_1-C_6)$ -Alkyl steht,

10 mit Chlorameisensäureester, vorzugsweise Chlorameisensäure-1-(1-chlor)ethylester oder Chlorameisensäuremethylester, und anschließend mit Alkoholen, bevorzugt Methanol, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie)

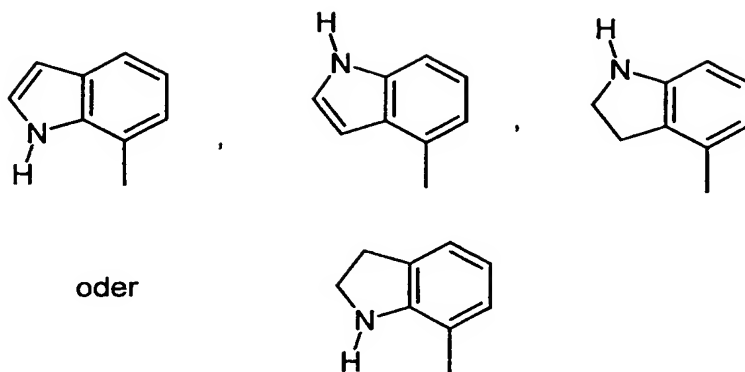
$R^{47}$ -A-D-E-G-L- $R^2$  (Ie)

15

in welcher

A, D, E, G, L und  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung haben und

20  $R^{47}$  für Reste der Formeln



oder

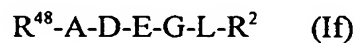
steht,

umgesetzt werden

5 oder

[E] Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie)

mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Ketonen oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Aldehyden in Gegenwart eines Reduktionsmittels,  
 10 vorzugsweise Natriumcyanoborhydrid, gegebenenfalls in der Gegenwart einer Säure zu  
 Verbindungen der allgemeinen Formel (If)



15 in welcher

A, D, E, G, L und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben undR<sup>48</sup> für (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl steht,

20

umgesetzt werden

oder



[F] Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie) mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)

$R^{49}$ -Q (VIII)

5

in welcher

Q die oben angegebene Bedeutung hat,

10  $R^{49}$  für eine Abgangsgruppe, bevorzugt Halogen steht,

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ig)

15

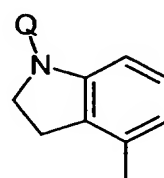
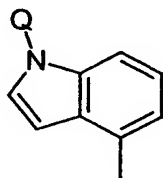
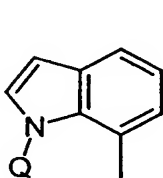
$R^{50}$ -A-D-E-G-L- $R^2$  (Ig)

in welcher

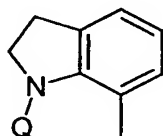
A, D, E, G, L und  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung haben und

20

$R^{50}$  für einen Rest der Formel



oder

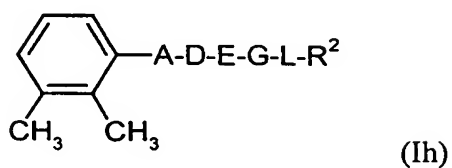


worin

Q die oben angegebene Bedeutung hat,

5 oder

[G] Verbindungen der allgemeinen Formel (Ih)

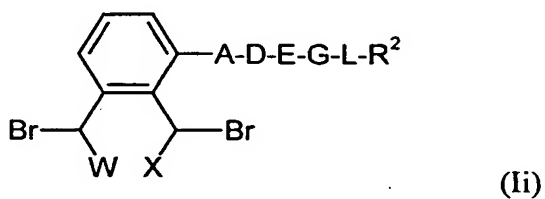


10

in welcher

A,D,E,G,L und  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung haben,

15 durch radikalische Bromierung, beispielsweise mit N-Bromsuccinimid, in einem inerten Lösungsmittel in Verbindungen der allgemeinen Formel (Ii)



20 in welcher

A, D, E, G, L und  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung haben,

und einer der Substituenten W oder X für Brom und der andere für Wasserstoff steht,

25

überführt werden,

und anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)

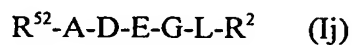


in welchen

$\text{R}^{51}$  für  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl steht und

10

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ij)

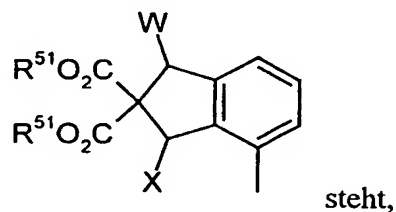


15

in welcher

A, D, E, G, L und  $\text{R}^2$  die oben genannte Bedeutung haben und

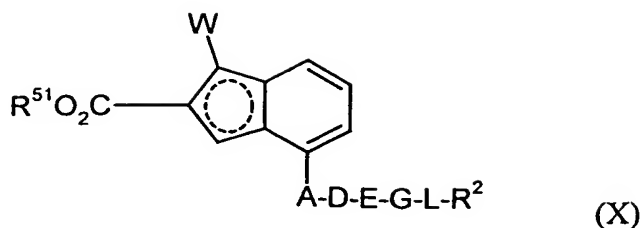
20  $\text{R}^{52}$  für einen Rest der Formel



worin

25  $\text{R}^{51}$ , W und X die oben genannte Bedeutung haben,

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (X)



in welcher

5 A, D, E, G, L, R<sup>2</sup>, W und R<sup>51</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

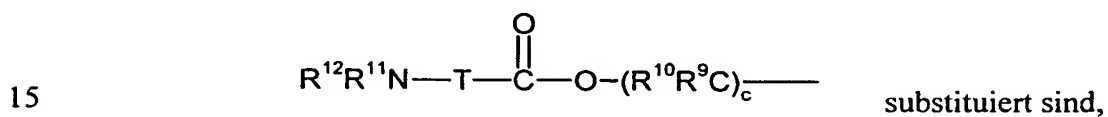
umgesetzt werden,

und abschließend eine Reduktion zu der Methylhydroxyfunktion durchführt,

10

oder

[H] im Fall, daß R<sup>1</sup> für die oben aufgeführten Ringe steht, die durch den Rest der Formel



worin

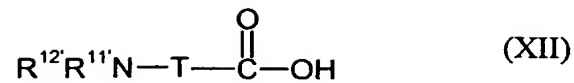
c, T, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

20

Verbindungen der allgemeinen Formel (XI)



25 mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XII)



in welcher

5        T        die oben angegebene Bedeutung hat,

R<sup>11'</sup>        für Wasserstoff steht

und

10

R<sup>12'</sup>        für eine der oben aufgeführten Aminoschutzgruppen, vorzugsweise für tert. Butyloxycarbonyl steht,

15

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base und eines Hilfsstoffes,

umsetzt,

20

und die Aminoschutzgruppe nach üblichen Methoden abspaltet,

und dann gegebenenfalls die Aminogruppe mit einem Aldehyd oder Keton reduktiv alkyliert oder dialkyliert,

25

oder mit einem Halogenid alkyliert oder dialkyliert,

und gegebenenfalls in Abhängigkeit der oben aufgeführten Substituenten nach üblichen Methoden wie beispielsweise einer Alkylierung oder Veresterung Derivatisierungen anschließt,

und in einem letzten Schritt eine Reduktion mit  $\text{BH}_3 \times \text{S}(\text{CH}_3)_2$  in Tetrahydrofuran durchführt,

5 und im Fall der reinen Enantiomeren eine HPLC-Trennung nach üblichen Methoden durchführt,

und gegebenenfalls die oben aufgeführten Substituenten nach üblichen Methoden eingeführt und derivatisiert werden,

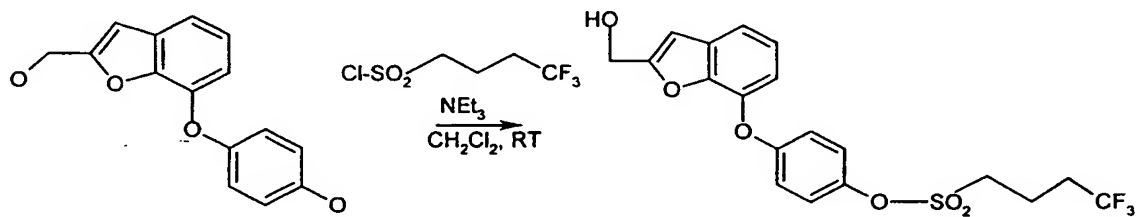
10 und im Fall D ist = -SO- oder -SO<sub>2</sub>- ausgehend von den entsprechenden Thioethern (D = S) eine Oxidation nach üblichen Methoden durchgeführt wird,

und im Fall der Ammoniumverbindungen ausgehend von den entsprechenden Aminen eine Alkylierung durchgeführt wird.

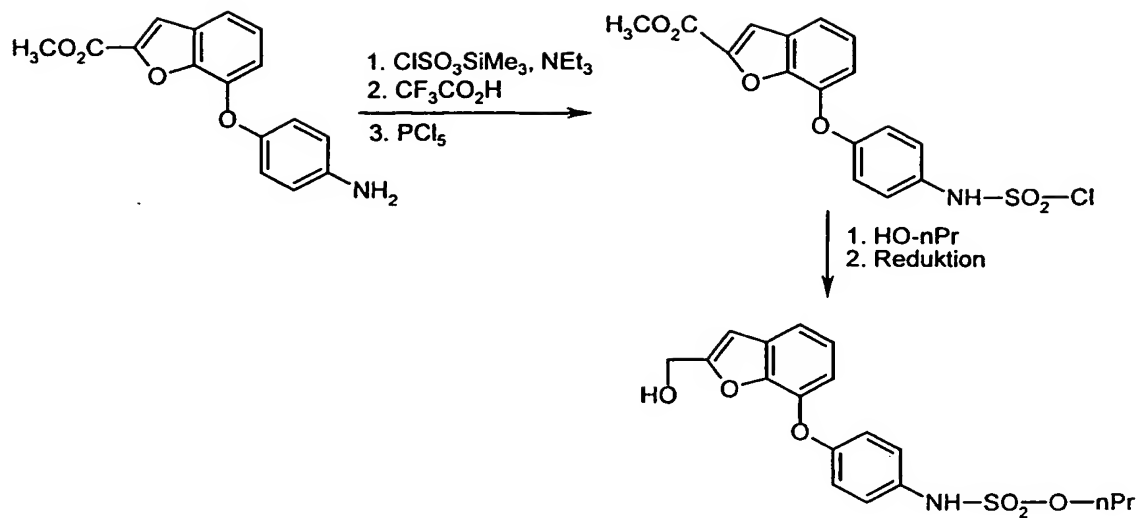
15

Die erfindungsgemäßen Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

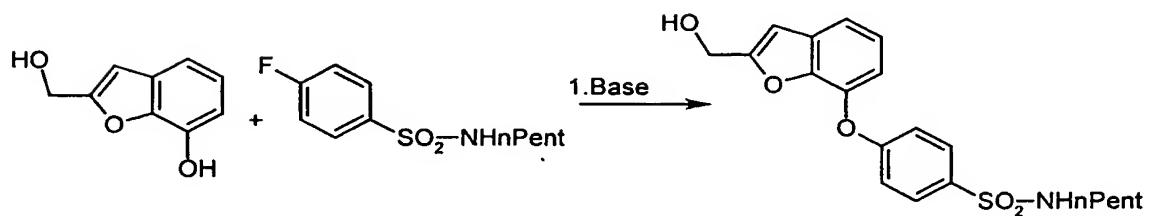
[A]



[B]

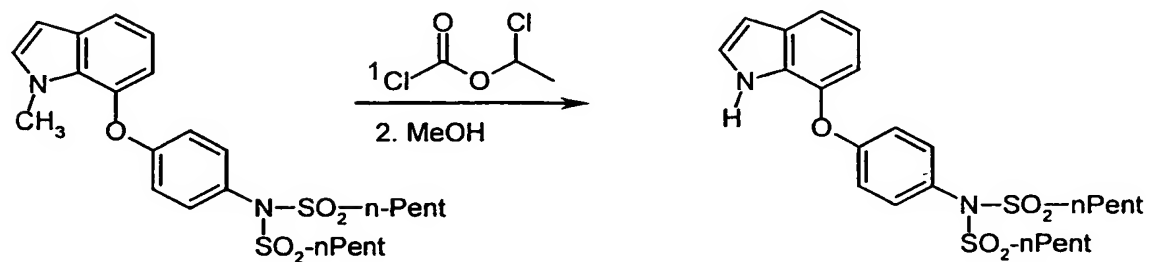


[C]

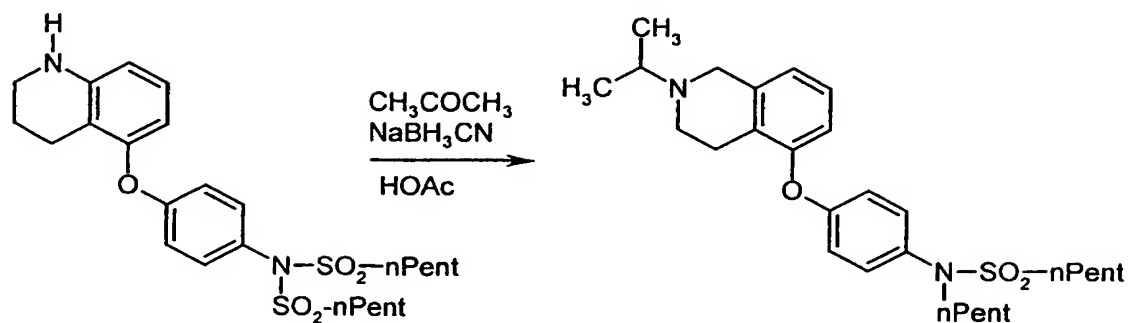


5

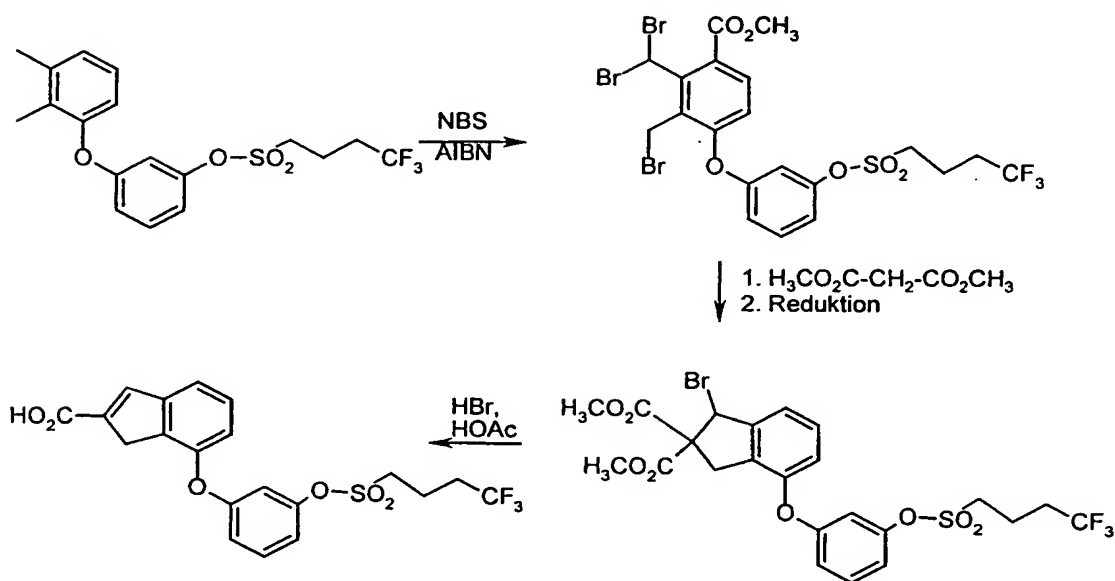
[D]



[E]



[G]



5

10

Als Lösemittel eignen sich Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, oder Triethylamin, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt ist Dichlormethan.



Als Basen eignen sich im allgemeine Alkalihydride oder -alkoholate, wie beispielsweise Natriumhydrid oder Kalium-tert.butylat, oder cyclische Amine, wie beispielsweise Piperidin, Pyridin, Dimethylaminopyridin oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamine, wie beispielsweise Triethylamin. Bevorzugt sind Triethylamin, Natriumhydrid, Pyridin  
5 und/oder Dimethylaminopyridin.

Als Basen eignen sich außerdem üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, oder Alkalicarbonat wie Natrium-  
10 oder Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat, oder Alkalialkoholate wie Natriummethanolat, Natriumethanolat, Kaliummethanolat, Kaliumethanolat oder Kalium-tert.butanolat. Besonders bevorzugt sind Kaliumcarbonat und Natriumhydroxid.

In einer Variante wird die Umsetzung in Pyridin, dem eine katalytische Menge DMAP  
15 zugesetzt wird, durchgeführt. Gegebenenfalls kann noch Toluol zugefügt werden.

Die Verfahren werden im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, die Verfahren bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z.B. in  
20 einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) können beispielsweise hergestellt werden, indem man

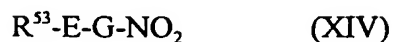
[A'] Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII)  
25



in welcher

30 R<sup>I</sup>, A und D' die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XIV)



5 in welcher

E und G die oben angegebene Bedeutung haben

und

10

$R^{53}$  eine Abgangsgruppe, bevorzugt Halogen, ist,

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, umgesetzt werden  
und anschließend mit üblichen Reduktionsmitteln, vorzugsweise  $H_2/Pd/C$  in einem  
15 inerten Lösemittel oder mit Hydrazinhydrat,  $Pd/C$ , gegebenenfalls unter gleichzeitiger  
Hydrogenierung von (C-C)-Mehrfachbindungen, zu Verbindungen der allgemeinen  
Formel (IIa)



20

in welcher

$R^1$ , A, D', E und G die oben angegebene Bedeutung haben, umgesetzt werden,

25

oder

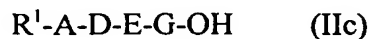
[B'] Verbindungen der allgemeinen Formel (IIb)



30

in welcher

R<sup>1</sup>, A, D, E und G die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, mit einem Nitrosierungsmittel, bevorzugt einer wäßrigen Lösung von Schwefelsäure und Natriumnitrit und anschließender Erwärmung, bevorzugt auf 60 bis 100°C, in  
5 Verbindungen der allgemeinen Formel (IIc)



in welcher  
10 R<sup>1</sup>, A, D, E und G die oben genannte Bedeutung haben,  
umgesetzt werden,

15 oder

[C'] Verbindungen der allgemeinen Formel (XV)

$R^1-R^{54}$  (XV)  
20 in welcher

R<sup>1</sup> die oben angegebene Bedeutung hat und  
25 R<sup>54</sup> für eine Abgangsgruppe, bevorzugt Halogen, besonders bevorzugt Brom, steht,  
mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XVI)

$HO-G-O-R^{55}$  (XVI)  
30 in welcher

G die oben angegebene Bedeutung hat und

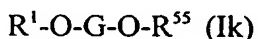
R<sup>55</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, bevorzugt Methyl, steht,

5

in einem inerten Lösungsmittel, bevorzugt Dimethylformamid oder Pyridin, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, bevorzugt Kaliumcarbonat, und gegebenenfalls in Anwesenheit von Kupfer (I/II)-Salzen, bevorzugt Kupfer (II)-Oxid oder Kupfer (I)-Iodid, in einem Temperaturbereich von 0°C bis 200°C, bevorzugt 80 bis 150°C und

10

Normaldruck zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ik)



in welcher

15

R<sup>1</sup>, G und R<sup>55</sup> die oben genannte Bedeutung haben,

umgesetzt wird und anschließend in Gegenwart einer Säure, bevorzugt Bromwasserstoffsäure, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (IId)

20



reagiert werden

25

oder

[D'] Verbindungen der allgemeinen Formel (XVII)



30

in welcher

R<sup>1</sup>, A und D' die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XVIII)

5



in welcher

10 R<sup>56</sup> die für R<sup>55</sup> angegebene Bedeutung hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

E die oben genannte Bedeutung hat,

15 G' für einen zweifach gebundenen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe Schwefel, Stickstoff und/oder Sauerstoff steht, der gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen, oder verschiedenen Substituenten wie oben beschrieben für G definiert substituiert sein kann

20

und

R<sup>57</sup> für Halogen, bevorzugt für Chlor oder Brom, steht,

25 zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (XIX)



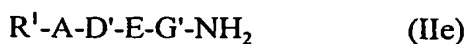
in welcher

30

R<sup>1</sup>, A, D', E, G' und R<sup>57</sup> die oben genannte Bedeutung haben,

in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, umgesetzt wird und anschließend mit Kaliumamid in flüssigem Ammoniak in die entsprechenden freien Amine der allgemeinen Formel (IIe)

5



in welcher

10  $R^1$ , A, D',E und G' die oben genannte Bedeutung haben,

transformiert wird.

15

In DOS 1 942 264 wird die Herstellung von fluorierten Alkansulfonsäurechloriden beschrieben, in US 5 149 357 u.a. die Herstellung eines 4,4,4-Trifluorbutansulfonsäureamids, ohne jedoch die Herstellung des entsprechenden Sulfonsäurechlorids zu offenbaren.

20

Die fluorierten Sulfonsäurechloride wurden analog DOS 1 942 264 hergestellt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (III), (V), (VI), (VII),(VIII), (IX), (X), (XI) und (XII) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

25

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ii), (Ij), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (III), (IV), (XIV), (XVI) (XVII) und (XVIII) sind neu und können wie oben beschrieben hergestellt werden.

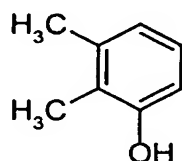
30

Die Alkylierung zur Herstellung der Ammoniumverbindungen erfolgt im allgemeinen mit Alkylierungsmitteln wie beispielsweise Alkylhalogenide, Sulfonsäureester oder substituierte oder unsubstituierte Dialkyl- oder Diarylsulfonate, vorzugsweise mit Methyljodid oder Dimethylsulfat.

Die Alkylierung erfolgt im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Lösemitteln, vorzugsweise in Dimethylformamid in einem Temperaturbereich von 0°C bis +70°C, vorzugsweise von 0°C bis +30°C und Normaldruck.

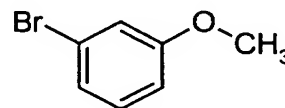
5

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IIh) sind teilweise bekannt oder neu und können durch Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formeln (XX) und (XXI)



(XX)

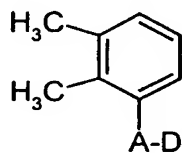
und



(XXI)

10

in Anwesenheit von CuO (kat.), Kaliumcarbonat und Pyridin, die Verbindungen der allgemeinen Formel (XXII)



(XXII)

15

in welcher

A, D, E, G, L und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

20

herstellt,

und abschließend mit Bromwasserstoffsäure und Eisessig die Hydroxyfunktion freisetzt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (XX) und (XXI) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

5 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XXII) können wie oben beschrieben hergestellt werden.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), deren Löslichkeit in 0,9%iger wäßriger Kochsalzlösung bei 25°C bei mehr als 10mg/l, besonders bevorzugt bei mehr als 100 mg/l liegt.

10

Überraschenderweise zeigen die neuen Arylsulfonamide und ihre Analoga ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

15 Sie zeichnen sich als hochwirksame Agonisten des CB1-Rezeptors und teilweise des CB2-Rezeptors aus. Sie können allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln eingesetzt werden zur Behandlung und/oder Prävention von neuronalen Schädigungen unterschiedlicher Ursache wie beispielsweise durch ischämischen, thromb- und/oder thrombembolischen, und hämorrhagischen Schlaganfall, Zuständen nach direkten und  
20 indirekten Verletzungen im Bereich des Gehirnes und des Schädels. Ferner zur Behandlung und/oder Prävention von cerebralen Ischämien nach sämtlichen operativen Eingriffen am Gehirn oder peripheren Organen bzw. Körperteilen und damit einhergehenden oder vorausgehenden Zuständen krankhafter bzw. allergischer Natur, die primär und/oder sekundär zu einer neuronalen Schädigung führen können.  
25 Gleichfalls eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Therapie von primären und/oder sekundären krankhaften Zuständen des Gehirnes, beispielsweise während oder nach cerebralen Vasospasmen, Migräne, Spastizität Hypoxie und/oder Anoxie nicht vorher genannter Genese, perinataler Asphyxie, Autoimmunerkrankungen, Stoffwechsel- und Organerkrankungen, die mit einer  
30 Schädigung des Gehirnes einhergehen können sowie Schädigungen des Gehirnes infolge primärer Gehirnerkrankungen beispielsweise Krampfleiden und arterio-



und/oder arteriosklerotischer Veränderungen. Zur Behandlung chronischer oder psychiatrischer Leiden wie beispielsweise Depression neurodegenerativer Erkrankungen wie beispielsweise Alzheimersche, Parkinsonsche oder Huntingtonsche Erkrankung, Multiple Sklerose, amyotrophische laterale Sklerose, Neurodegeneration durch akute und/oder chronische virale oder bakterielle Infektionen und Multiinfarktdemenz.

Darüber hinaus können sie in Arzneimitteln eingesetzt werden zur Behandlung von Schmerzzuständen, Emesis, Übelkeit, Glaukom, Asthma, Anorexie, Konvulsionen, Rheuma, Sedation und Bewegungsstörungen.

Die erfindungsgemäßen Substanzen eignen sich auch zur Behandlung von Erkrankungen, die durch bakterielle und/oder virale Infektion verursacht werden, die auf direkte und/oder indirekte Veränderungen des Immunsystems bzw. auf Fehlsteuerungen unter Mitwirkung des Immunsystems beruhen, wie z.B. bei lokalen oder systemischen Autoimmunerkrankungen (z.B. Lupus erythematodes in allen seinen Varianten), entzündlichen und/oder autoimmunologisch bedingten Erkrankungen der Gelenke (z.B. primär chronische Polyarthrit, traumatisch bedingten Entzündungen), entzündlichen und/oder autoimmunologisch bedingten Erkrankungen des Knochen- und Muskelapparates, entzündlichen und/oder autoimmunologisch bedingten krankhaften Prozessen der inneren Organe (z.B. Morbus Crohn, Glomerulonephritis) und der äußeren Organe (z.B. allergische Reaktionen durch aerogene Aufnahme von Antigenen) und des zentralen Nervensystems (z.B. Multiple Sklerose, Morbus Alzheimer, psychiatrische Erkrankungen) sowie der Sinnesorgane, primären und/oder sekundären und/oder autoimmunologischen Erkrankungen des blutbildenden Systems und des Immunsystems (z.B. Abstoßungsreaktionen, AIDS) selbst, sowie bei Hauterkrankungen entzündlicher und/oder immunologischer Genese bei Mensch und Tier. Ferner wirken diese Substanzen bei den indirekten Symptomen dieser Erkrankungen wie z.B. Schmerz.

Bevorzugt ist ihre Verwendung zur Behandlung von Schmerz, Spastizität, cerebralen Ischämien und Schädel/Hirn-Trauma.

Zur Löslichkeitsbestimmung wurde eine Fällungsmethode herangezogen:

5

10 mg der Testsubstanz werden in 50µl DMSO vollständig gelöst (Stammlösung). Von dieser Lösung gibt man 20µl in 2000µl physiologische Kochsalzlösung. Diese Lösung wiederum wird zur Equilibrierung bei 25°C im Thermomixer Comfort (Fa. Eppendorf) bei 1400 rpm 1 Stunde geschüttelt.

10

Die ausgefallenen Teile der Testsubstanz werden mit der Biofuge 15 Fa. Heraeus 5 min bei 14000 rpm abzentrifugiert. 1300 µl des Überstandes werden erneut mit der Microfuge Fa. Beckmann bei 45000 rpm = 125000g zentrifugiert.

15

10 µl dieses Zentrifugationsüberstandes werden nun mit 1000µl DMSO verdünnt und diese Lösung an der HPLC gemessen. (FA. Hewlett Packard 1090, Methode: Gradient von 100% PBS-Puffer pH=4 innerhalb von 15 min auf 10% Puffer/90% Acetonitril, Säule: RP18)

20

Die gemessene Peakfläche der HPLC-Messung wird mit einer Eichgerade auf die Substanzkonzentration umgerechnet. Für die Eichgerade werden 20µl der Stammlösung sukzessiv mit DMSO so verdünnt, daß 5 Konzentrationen von 2.5 mg/l bis 2000mg/l entstehen. Diese Lösungen werden ebenfalls an der HPLC gemessen (Methode s. o.) und die Peakflächen gegen die Konzentrationen aufgetragen.

### **CB1-Luciferase Reportergen Test**

25

#### **1. Klonierung des Ratten Cannabinoid Rezeptors CB1**

30

Gesamt-RNA aus Ratten-Hirn (das Gewebe wurde frisch getöteten Tieren entnommen und in flüssigem Stickstoff schockgefroren) wurde durch saure Guanidinium-Thiocyanat/Phenol/Chloroform-Extraktion (J. Biol. Chem. 1979, 18, 5294) isoliert und mittels reverser Transkriptase und Random-Primern (jeweils von Invitrogen) in cDNA überführt. Die Polymerase Ketten Reaktion (PCR, Bedingungen: 4 min 94°C, 1x;

1 min 94°C; 2 min 53°C; 1 min 72°C, 50 Zyklen; 1 min 94°C, 2 min 53°C, 4 min 72°C, 1x) wurde in einem Perkin Elmer Thermocycler mit dem Enzym Taq Polymerase (Perkin Elmer) durchgeführt; die eingesetzten Oligonukleotid-Primer (Basen 99 bis 122: 5'→3', "down"; 1556-1575: 3'←5', "up") waren von der publizierten Sequenz des Ratten Cannabinoid- Rezeptors (Nature 1990, 346, 561) abgeleitet und wurden auf einem DNA Synthesizer, Modell 1380 der Fa. Applied Biosystems, synthetisiert. Ein Teil der PCR-Reaktion wurde in einem 1 %igen Agarose-Gel in 1x TBE-Puffer aufgetrennt und anschließend mit Ethidium-Bromid angefärbt, wobei nur eine Bande mit der erwarteten Länge sichtbar war (etwa 1,5 kb). Dieses PCR-Produkt wurde in den TA-Cloning Vektor (Invitrogen) subkloniert und die Nukleotid-Sequenz des Inserts mit T7DNA Polymerase (Sequenase, USA/Amersham) durch die Dideoxynukleotid-Kettenabbruch-Reaktion bestimmt. Das Insert besitzt eine Länge von 1477 Basenpaaren und enthält ein offenes Leseraster von 1419 Basenpaaren was einem Protein von 473 Aminosäuren entspricht. Die Anzahl der Basenpaare, die Position des offenen Leserasters und die Anzahl der Aminosäuren stimmen mit der publizierten Sequenz überein. Computer-Analysen wurden mit Hilfe der GCG Software Suite (Genetic Computer Group) durchgeführt. Das cDNA Insert wurde nach Partialverdauung mit HindIII und NotI (Biolabs) in den Expressionsvektor pRc/CMV (Invitrogen) subkloniert. Dieses Konstrukt (Plasmid CMV-RH) wurde für Transfektions-Experimente eingesetzt.

## **2. Stabile Transfektion der CHO<sub>luc9</sub> Reporter Zellen**

CHO<sub>luc9</sub> Zellen wurden in 50 % Dulbecco's modifiziertem Eagle Medium / 50 % F-12 (DMEM/F12) gezüchtet, das 10 % foetales Kälberserum (FCS) enthielt. Transfektionen wurden in 6-well Platten angesetzt. 7,5 µg Qiagen-gereinigte CMV-RH Plasmid DNA wurde pro 105 Zellen mit dem DOTAP Transfektions System zugegeben, entsprechend dem Versuchsprotokoll des Herstellers (Boehringer Mannheim). Transfizierte Zellen wurden mit 1 mg/ml G418 selektioniert und Einzelklone wurden durch Limiting Dilution auf 96-well Platten erhalten. Zell-linien, die den Cannabinoid-Rezeptor exprimieren, wurden nach Inkubation mit dem

Cannabinoid-Rezeptor Agonisten, WIN-55,212-2, in Gegenwart von Forskolin an der Hemmung der Reporter-gen-Expression identifiziert. Mehrere stabil transfizierte und subklonierte Zelllinien wurden mittels RT-PCR, wie unter 1. beschrieben, weiter charakterisiert.

5

### 3. Test-Optimierung und pharmakologische Charakterisierung der CHO CB1 Reporter-Zelllinie

Der Luciferase-Test wurde mit dem Ziel hoher Sensitivität und Reproduzierbarkeit, geringer Varianz und guter Eignung für die Durchführung auf dem Robotersystem optimiert durch Variation mehrerer Testparameter, wie z.B. Zelldichte, Dauer der Anzuchtphase und der Testinkubation, Forskolin-Konzentration, Medium-Zusammensetzung. Zur pharmakologischen Charakterisierung der Zellen und zum Roboter-gestützten Substanz-Screening wurde das folgende Testprotokoll verwendet: Die Stammkulturen wurden in 50 % Dulbecco's modifiziertem Eagle Medium / 50 % F-12 (DMEM/F12) mit 10 % FCS bei 37°C unter 10 % CO<sub>2</sub> gezüchtet und jeweils nach 2 bis 3 Tagen 1:10 gesplittet. Testkulturen wurden mit 5000 Zellen pro Napf in 96-well Platten ausgesät und 70 Stunden bei 37°C angezogen. Dann wurden die Kulturen vorsichtig mit Phosphat-gepufferter Saline gewaschen und mit serumfreiem Ultra-CHO Medium (Bio-Whittaker) rekonstituiert. Die in DMSO gelösten Substanzen wurden 1 x in Medium verdünnt und zu den Testkulturen pipettiert (maximale DMSO-Endkonzentration im Testansatz: 0,5 %). 20 Minuten später wurde Forskolin zugegeben und die Kulturen anschließend 3 Stunden im Brutschrank bei 37°C inkubiert. Danach wurden die Überstände entfernt und die Zellen durch Zugabe von 25 µl Lysereagens (25 mM Triphosphat, pH 7,8 mit 2mM DTT, 10 % Glycerin, 3 % TritonX100) lysiert. Direkt danach wurde Luciferase Substrat Lösung (2,5mM ATP, 0,5 mM Luciferin, 0,1 mM Coenzym A, 10mM Tricin, 1,35mM MgSO<sub>4</sub>, 15mM DTT, pH 7,8) zugegeben, kurz geschüttelt, und die Luciferase-Aktivität mit einem Hamamatzu Kamerasystem gemessen.

Zur Inaktivierung von G<sub>i</sub>-Proteinen wurden die Testkulturen vor dem Test für 16 Stunden mit 5 ng/ml (Endkonz.) Pertussis Toxin behandelt.

10

15

20

25

30

Die  $IC_{50}$ -Werte wurden mit dem Programm GraphPadPrism berechnet (Hill-Gleichung, speziell: one-site competition).

5 Aktivität im Ratten CB1-Rezeptor-Luciferase Rezeptorgen Test

Beispiel	$IC_{50}$ (nmol/l)
1	0,55

10 hCB2-Luciferase Reportergen Test

CHOluc9 Zellen wurden mit dem humanen CB2-Rezeptor stabil transfiziert. Transfektion, Klonselektion und Testentwicklung wurden analog zu den Arbeiten mit dem Ratten CB1-Rezeptor durchgeführt. Das folgende Testprotokoll wurde zur pharmakologischen Charakterisierung der Zellen und zur Substanz-Testung verwendet:

15

Die Stammkulturen wurden in 50% Dulbecco's modifizierten Eagle Medium/50% F-12 (DMEM/F12) mit 10% FCS bei 37°C unter 10% CO<sub>2</sub> gezüchtet und jeweils nach 2 bis 3 Tagen 1:10 gesplittet. Testkulturen wurden mit 5000 Zellen pro Napf in 96-well-Platten in DMEM/F12 Medium mit 5 % FCS ausgesät und 70 Stunden bei 37°C angezogen. Dann wurde das Medium von den Kulturen entfernt und durch serumfreies Ultra-CHO Medium (Bio-Whittaker) ersetzt. Die in DMSO gelösten Substanzen (200x Endkonzentration) wurden zu den Testkulturen pipettiert (maximale DMSO-Endkonz. im Testansatz: 0,5%) und 20 min später wurde Forskolin zugegeben. Anschließend wurden die Kulturen 3,5 Stunden im Brutschrank bei 37°C inkubiert. Danach wurden die Überstände entfernt und die Zellen durch Zugabe von 25 µl Lysereagens (25 mM Trisphosphat, pH 7,8 mit 2 mM DTT, 10 % Glycerin, 3 % Triton X100) lysiert. Direkt anschließend wurden 50 µl Luciferase Substrat Lösung, doppelt konzentriert, (5 mM ATP, 1 mM, Luciferin, 0,2 mM Coenzym A, 10 mM Tricin, 1,35 mM MgSO<sub>4</sub>, 15 mM

20

25

DTT, pH 7,8) zugegeben, kurz geschüttelt, und die Luciferase-Aktivität mit einem Photomultiplier-Kamera-Meßsystem (Hamamatzu) bestimmt.

5 Die IC<sub>50</sub>-Werte wurden mit dem Program GraphPad Prism™ berechnet (Hill-Gleichung; speziell: one site competition).

### **Bindungsstudien an Ratten Cortex Membranen**

10 Membranprotein wird nach Standardmethoden aus unterschiedlichen Geweben bzw. von Zellen präpariert. Puffer, markierter Ligand, DMSO oder Testsubstanz werden zusammenpipettiert, anschließend werden 100 µg Protein hinzugegeben, die Mischung gut vermischt und 60 min bei 30°C im Wasserbad inkubiert. Nach Ablauf der Inkubationszeit wird die Reaktion durch Zugabe von eiskaltem Inkubationspuffer in jedes Röhrchen gestoppt. Nach Abfiltrieren wird mit 3/4 ml Inkubationspuffer  
15 nachgewaschen. Die Filter werden in Minivials überführt, die Radioaktivität wird in einem Flüssigszintillationszähler bestimmt.

### **Inhibition der Glutamat-Freisetzung**

20 Nach Dekapitieren einer Ratte wird der Schädel eröffnet, das Gehirn herausgehoben und entlang der Mittelfurche durchschnitten. Der Hippocampus wird freipräpariert, vom restlichen Gewebe getrennt, in 350 µM dicke Schnitte geschnitten und für 60 min in Siebgefäßen bei 37°C inkubiert. Gefolgt von Basalwert und Stimulation 1 mit 75 mM KCl (S1) werden die Schnitte mit Testsubstanz inkubiert und dann die Stimulation  
25 mit KCl und Testsubstanz (S2) wiederholt. Die Glutamat-Konzentration der zu untersuchenden Proben wird dann über eine enzymatische Reaktion (GLDH) und fluorometrischer Messung von NADH gemessen. Anhand einer Eichkurve wird der Glutamatgehalt der Probe bestimmt, und unter Kenntnis des Proteingehaltes kann der Glutamatgehalt/mg Protein errechnet werden. Verglichen wird das Verhältnis S2/S1,  
30 Glutamat-Freisetzungsinhibitoren reduzieren dieses Verhältnis konzentrationsabhängig.

Mit der folgenden Testmethode kann die *in vitro*-Umwandlung der erfindungsgemäßen Aminosäureester in die entsprechenden Alkohole bestimmt werden.

5     **Bestimmung der Stabilität von Substanzen im Blut verschiedener Spezies (Ratte, Hund, Human)**

**Prinzip der Methode**

10    Die Testsubstanz wird in heparinisiertem Blut jeder Testspezies inkubiert. Zu geeigneten Zeitpunkten werden Aliquote des Ansatzes entnommen und in eine Acetonitrilvorlage pipettiert. Nach Zentrifugation wird der Überstand eingedampft und der Rückstand in einem für die Analytik geeigneten Lösungsmittel aufgenommen.

15

**Material**

Laborzentrifuge:	Sigma 4K10 (Sigma Laborzentrifugen, Osterode, Germany)
Schüttler:	KS500 (Janke und Kunkel, IKA Labortechnik, Staufen, Germany)
Wasserbad, Thermomix®	1442D (Braun-Melsungen, Melsungen, Germany)
Abdampfvorrichtung	BAYER AG

20

25     **Durchführung**

Zur Bestimmung der Stabilität einer Testsubstanz *in vitro* wird die Substanz, die in einem kleinen Volumen eines geeigneten Lösungsmittels gelöst ist, in einer Konzentration von z.B.

30

2 µg/ml in 5 ml Blut bei 37 °C über 5 Stunden inkubiert. Zu geeigneten Zeitpunkten werden 100 µl des Ansatzes zu 500 µl Acetonitrilvorlage pipettiert und gemischt. Nach

Zentrifugation bei 3000 rpm wird der Überstand entnommen und in einem Wasserbad bei

40 °C zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einem für die Analytik geeigneten Lösungsmittel aufgenommen.

5	Lösungsmittel:	10 µl EtOH / 5 ml Blut
	Schüttlergeschwindigkeit:	250 rpm
	Zentrifugation	3000 rpm
	Zentrifugationszeit:	10 min
	Blutvolumen:	5 ml
10	Blutaliquote:	100 µl
	Inkubationszeiten:	0, 2, 5, 10, 15, 30, 45 Minuten, 1, 2, 3, 5 Stunden

### Pharmakokinetik der Substanzen in der Ratte

15

#### **1. Intravenöse Infusion**

Die Substanz wird über einen Venenkatheter (Introcan®, 22G1, Braun, Melsungen, Germany) über eine laterale Schwanzvene direkt in den Blutstrom infundiert. Für die exakte Verabreichung der gewählten Dosis und des Volumens wird eine kalibrierte

20 10 ml Spritze verwendet. Für die Infusion wird die Pumpe Nr.540210 von TSE, Bad Homburg, FRG benutzt.

#### **2. Probenahme und Aufarbeitung**

25

##### **Blut und Plasma**

Blutproben werden von katheterisierten Tieren (Vena jugularis) in heparinisierten Röhrchen gesammelt. Das Blut wird zentrifugiert und das Plasma auf geeignete Weise für die Analytik vorbereitet. Das Plasma wird bis zur Analytik bei < -15 °C aufbewahrt.

30



## **Pharmakokinetik der Substanzen im Hund**

### **1. Intravenöse Infusion**

- 5 Nach Kannülierung einer oberflächlichen Vene am Vorder- oder Hinterlauf wird die Substanz direkt in den Blutstrom infundiert. Der Venenkatheter (z.B. Introcan® 20 G / 1¼, B. Braun, Melsungen, Germany) wird mit einer kalibrierten Spritze, welche an der Infusionspumpe befestigt ist, verbunden.

10

### **2. Probenahme und Aufarbeitung**

#### **Blut und Plasma**

- 15 Blutproben werden durch Punktion einer oberflächlichen Vene am Vorder- oder Hinterlauf oder einer Jugularvene entnommen. Die für die Infusion benutzte Extremität wird für die Blutentnahme nicht verwendet. Das Blut wird zentrifugiert und das Plasma bis zur Analytik bei  $< -15^{\circ}\text{C}$  aufbewahrt.

### **Hypothermie**

20

#### **1. Agonismus Prüfung:**

- Fünf Minuten nach Bestimmung der Basal-Körpertemperatur via Oesophagus Temperatursonde wird die Prüfsubstanz (i.v.) appliziert. Eine Kontrollgruppe erhält, ebenfalls i.v., nur das Lösungsmittel der Prüfsubstanzen. Die Körpertemperatur wird 25 7,5, 15, 30 und 60 Minuten nach i.v.-Applikation gemessen. Die Gruppengröße pro Dosis beträgt 5-7 Tiere (Ratten).

#### **2. Antagonismus Prüfung:**

- 30 60 Minuten vor Prüfsubstanz Applikation wird der spezifische CB1 Antagonist *SR 141716A*, der Kontrollgruppe nur das Lösemittel (Solutol/0,9% NaCl) intraperitoneal

appliziert. Die basale Körpertemperatur wird fünf Minuten vor Applikation von *SR 141716A* via Oesophagus Temperatursonde gemessen. Das weitere Vorgehen entspricht der Methode "Agonismus Prüfung". Die Gruppengröße pro Dosis beträgt 5-7 Tiere (Ratten).

5

#### **Permanente focale cerebrale Ischämie bei der Ratte (MCA-O)**

Unter Isofluran Anästhesie wird die Arteria cerebri media einseitig freipräpariert mittels Elektrokoagulation diese und deren Nebenäste irreversibel verschlossen. Als  
10 Folge des Eingriffs entsteht ein cerebraler Infarkt. Während der Operation wird die Körpertemperatur des Tieres auf 37°C gehalten. Nach Wundverschluß und Abklingen der Narkose werden die Tiere wieder in ihren Käfig entlassen. Die Substanzapplikation erfolgt nach unterschiedlichen zeitlichen Schemata und über unterschiedliche Applikationswege (i.v., i.p.) nach der Okklusion. Die Infarktgröße wird nach 7 Tagen  
15 bestimmt. Dazu wird das Gehirn entnommen, histologisch aufgearbeitet und mit Hilfe eines computergestützten Auswertsystemes das Infarktvolumen bestimmt.

#### **Subdurales Hämatom bei der Ratte (SDH)**

20 Unter Anästhesie wird den Tieren einseitig subdural Eigenblut injiziert. Unter dem Hämatom bildet sich ein Infarkt. Die Substanzapplikation erfolgt nach unterschiedlichen zeitlichen Schemata und über unterschiedliche Applikationswege (i.v., i.p.). Die Bestimmung der Infarktgröße erfolgt wie beim Modell der Permanenten focalen Ischämie bei der Ratte (MCA-O) beschrieben.

25

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer,  
30 pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis

90-Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

5 Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiertmitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

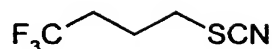
10 Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös.

15 Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,01 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

20 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu  
25 verteilen.

AusgangsverbindungenBeispiel 1A

## 5 Thiocyanäure-4,4,4-trifluorbutylester



10 Eine gerührte Lösung von 4,4,4-Trifluorbutanol (35 g; 0,027 mol) und Triethylamin (28,3 g; 0,280 mol) in 200 ml Dichlormethan wurde bei 0°C tropfenweise mit einer Lösung von Methansulfonsäurechlorid (32,1 g; 0,280 mol) in 100 ml Dichlormethan versetzt. Nach Ende der Zugabe wurde weitere 30 min gerührt, dann auf Eis gegossen und anschließend die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck aufkonzentriert. Es wurden 55 g rohes 4,4,4-Trifluorbutyl-methansulfonat als oranges Öl erhalten.

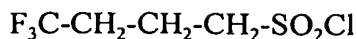
20 Das Mesylat (55 g) wurde mit Natriumthiocyanat (30,6 g; 0,30 mol) in Aceton (300 ml) 6 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde die Mischung auf Eis gegossen, die Phasen getrennt und die organische über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Aufkonzentrieren unter vermindertem Druck wurden 41 g (89 % d.Th.) Thiocyanäure-4,4,4-trifluorbutylester als Öl erhalten.

<sup>19</sup>F-NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>; CFCl<sub>3</sub>) d [ppm]: -66,3

25 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) d [ppm]: 2,15 (m, 2H); 2,3 (m, 2H); 3,05 (t, J = 7,1 Hz, 2H)

**Beispiel 2A****4,4,4-Trifluorbutansulfonsäurechlorid**

5



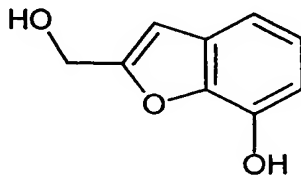
In eine Lösung von Beispiel 1 A (40 g; 0,236 mol) in wäßriger Essigsäure (150 ml Essigsäure und 70 ml Wasser) wurde bei 20°C bis 40°C Chlor eingeleitet und der Fortschritt der Reaktion gaschromatographisch verfolgt. Als die Chlorierung vollständig war, wurde der Überschuß Chlor mittels Durchleitung eines Stickstoffstromes verdrängt, 200 ml Wasser zugefügt und die Reaktionsmischung mit Dichlormethan mehrfach extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, davon abfiltriert und unter vermindertem Druck aufkonzentriert. Man erhielt 44 g (89 % d.Th.) 4,4,4-Trifluorbutansulfonsäurechlorid als gelbes Öl.

15

$^{19}\text{F}$ -NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\text{CFCl}_3$ )  $\delta$  [ppm]: -66,65 (t, J = 10 Hz)

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  [ppm]: 3,8 (m, 2H); 2,35 (m, 4H)

20

**Beispiel 3A****7-Hydroxy-2-hydroxymethyl-benzofuran**

25

Eine Lösung von 2-Hydroxymethyl-7-methoxy-benzofuran (2,94 g; 16,5 mmol; Herstellung WO 96 20925) in N-Methylpyrrolidon (45 ml) wird mit wasserfreiem Natriumsulfid (6,89 g; 88,3 mmol) versetzt und 48 h bei 160°C unter Argon gerührt. Die Reaktionsmischung wird nach dem Abkühlen in 300 ml 2 N HCl gegossen und mit Ethylacetat (3 x 150 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden

getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und i.V. eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol/Ethylacetat (1:1) chromatographiert.

Ausbeute: 1,83 g (68% d. Th.)

Smp.: 136-138°C

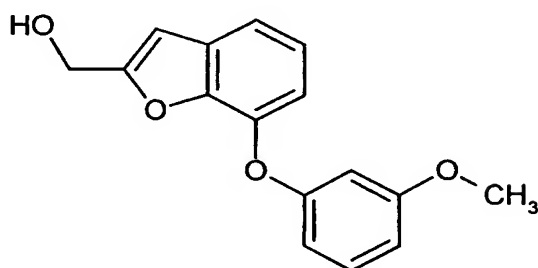
5  $R_f = 0,36$  (Toluol/Ethylacetat = 1:1)

MS (DCI/ $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 182$  ( $\text{M} + \text{NH}_4$ )

#### Beispiel 4A

10

2-Hydroxymethyl-7-(3-methoxyphenoxy)-benzofuran



15

Beispiel 3A (1,85 g; 11,3 mmol) 3-Bromanisol (12,65 g; 67,6 mmol) und Kaliumcarbonat (3,12 g; 22,5 mmol) werden in Pyridin (60 ml) unter Argon vorgelegt und unter Rühren auf 140°C erhitzt. Nach Zugabe von Kupfer(I)-iodid (2,15 g; 11,3 mmol) wird der Ansatz 27 h bei 140°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird über Kieselgur filtriert, mit Dichlormethan (150 ml) gewaschen und i.V. eingengt. Der Rückstand wird in Ethylacetat (200 ml) und Wasser (200 ml) aufgenommen und der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und verworfen.

20

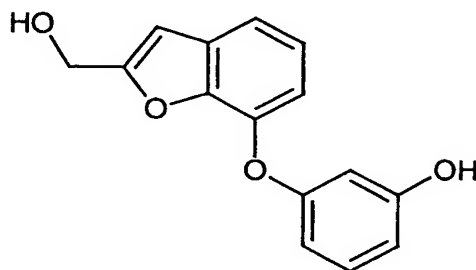
Nach Phasentrennung wird die organische Phase mit 1 N HCl (2 x 200 ml) und Wasser (200 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und i.V. eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol/Ethylacetat (5:1) chromatographiert.

Ausbeute: 2,05 g (67% d. Th.)

$R_f = 0,30$  (Toluol/Ethylacetat = 5:1)

25

MS (DCI/ $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 288$  ( $\text{M} + \text{NH}_4$ )

**Beispiel 5A****2-Hydroxymethyl-7-(3-hydroxyphenoxy)-benzofuran**

5

Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 3A ausgehend von Beispiel 4A (1,95 g; 7,21 mmol).

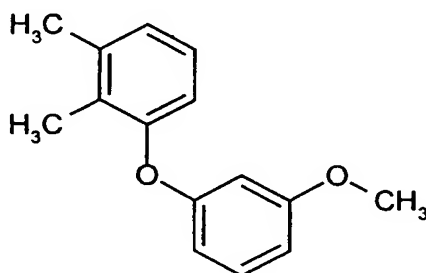
Ausbeute: 0,465 g (25% d. Th.)

$R_f = 0,47$  (Toluol/Ethylacetat = 1:1)

10 MS (ESI):  $m/z = 279$  (M+Na)

**Beispiel 6A**

15 **3-(2,3-Dimethylphenoxy)-anisol**



20

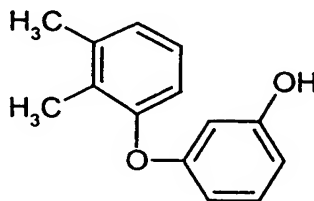
2,3-Dimethyl-1-brombenzol (80,0 g; 0,432 mol), 3-Methoxyphenol (107,3 g; 0,865 mol) und Kaliumcarbonat (119,5 g; 0,865 mol) werden unter Argon in Pyridin (350 ml) vorgelegt und auf 100°C erhitzt. Nach Zugabe von Kupfer-(II)-oxid (51,6 g; 0,648 mol) wird der Ansatz bei 140°C gerührt. Nach 15 h und 40 h wird nochmals 2,3-Dimethyl-1-brombenzol (80,0 g; 0,432 mol nach 15 h und 66,0 g; 0,357 mol nach 40 h) zugegeben. Nach 64 h wird der Ansatz i.V. eingengt, der Rückstand in

Ethylacetat aufgenommen und mit halbkonz. Salzsäure auf pH 2-3 eingestellt. Nach Phasentrennung wird die organische Phase mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und i.V. einrotiert. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Tol:EE = 5:1 chromatographiert.

- 5 Ausbeute: 94,9 g (36% d. Th.)  
 $R_f = 0,76$  (Toluol)  
MS (DCI/ $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 246$  ( $\text{M} + \text{NH}_4$ )

10 **Beispiel 7A**

3-(2,3-Dimethylphenoxy)-phenol



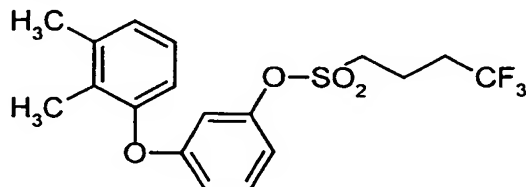
- 15 Beispiel 6A (109,6 g; 480 mmol) wird in 48 % wäßrigem Bromwasserstoff (900 ml) und Essigsäure (1500 ml) vorgelegt und über Nacht unter Rückfluß gerührt. Anschließend wird der Ansatz im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol:EE (10:1) chromatographiert.
- 20 Ausbeute: 86,5 g (83 % d.Th.)  
 $R_f = 0,15$  (Toluol)  
MS (ESI):  $m/z = 215$  ( $\text{M} + \text{H}$ )

25



**Beispiel 8A**

4,4,4-Trifluor-1-butansulfonsäure-3-(2,3-dimethylphenyloxy)-phenylester



- 5 Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend von Beispiel 7A (4,54 g; 21,2 mmol).

Ausbeute: 7,80 g (95% d.Th.)

$R_f = 0,51$  (Toluol)

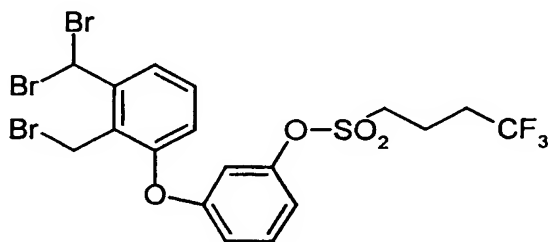
MS (DCI /  $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 406$  ( $\text{M} + \text{NH}_4$ )

10

**Beispiel 9A**

4,4,4-Trifluor-1-butansulfonsäure-3-(2-brommethyl-3-dibrommethylphenyloxy)-phenylester

15



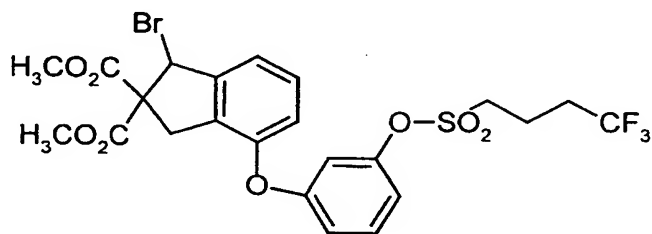
20

Eine Lösung von Beispiel 8A (6,76 g; 17,4 mmol) in Tetrachlorkohlenstoff (150 ml) wird mit N-Bromsuccinimid (6,50 g; 36,5 mmol) versetzt, auf Rückfluß erhitzt und unter Rühren 5 h mit einer 300 W-Lampe bestrahlt. Nach dem Abkühlen wird ausgefallenes Succinimid abgesaugt und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol chromatographiert. Man erhält ein Gemisch (ca. 5:1) von 4,4,4-Trifluor-1-butansulfonsäure-3-(2,3-bis-brommethylphenyloxy)-phenylester und dem gewünschten Produkt (HPLC, Nucleosil C18, Acetonitril, 0,01

M  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ). Das so erhaltene Gemisch wurde ohne weitere Reinigung weiter verwendet.

## 5 Beispiel 10A

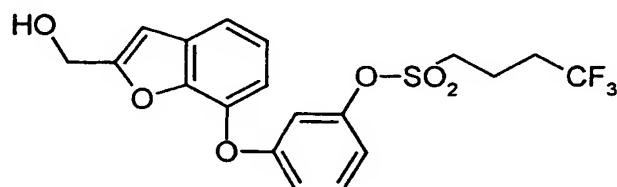
(R,S)-4,4,4-Trifluor-1-butansulfonsäure-3-(1-Brom-2,2-bis-methoxycarbonyl-indanyl-4-oxy)-phenylester



- 10 Das in Beispiel 9A erhaltene ca. 5:1-Gemisch von 4,4,4-Trifluor-1-butansulfonsäure 3-(2,3-bis-brommethylphenyloxy)-phenylester und 4,4,4-Trifluor-1-butansulfonsäure-3-(2-brommethyl-3-dibrommethylphenyloxy)-phenylester (6,00 g) wird in 2-Butanon (150 ml) gelöst. Nach Zugabe von Malonsäuredimethylester (1,136 g; 8,6 mmol) und Kaliumcarbonat (5,35 g; 38,7 mmol) wird das
- 15 Reaktionsgemisch über Nacht unter Rückfluß gerührt. Nach dem Abkühlen werden die nicht gelösten Salze abgesaugt und das Filtrat i.V. eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol : Ethylacetat (20:1) chromatographiert. Als Hauptprodukt wird 4,4,4-Trifluor-1-butansulfonsäure-3-(2,2-bis-methoxycarbonyl-indanyl-4-oxy)-phenylester (1,95 g; 35% d. Th.,  $\text{er}R_f = 0,45$  (Toluol/Ethylacetat = 20:1)) erhalten.
- 20 Ausbeute an Beispiel 10A: 0,82 g (16% d. Th.)  
 $R_f = 0,52$  (Toluol/Ethylacetat = 20:1)  
 MS (DCI/ $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 612, 614$  ( $\text{M} + \text{NH}_4$ )

**Herstellungsbeispiele****Beispiel 1**

- 5      2-Hydroxymethyl-7-[3-(4,4,4-trifluorbutyl-1-sulfonyloxy)phenyl-1-oxy]-benzofuran



- Eine Lösung von Beispiel 5A (0,382 g; 1,49 mmol) in Dichlormethan (10 ml) wird bei RT unter Argon mit Beispiel 2A (0,314 g; 1,49 mmol) versetzt und 1 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von Triethylamin (0,151 g; 1,49 mmol) wird weitere 48 h bei  
 10      RT gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit Wasser (2 x 50 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und i.V. eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol/Ethylacetat (10:1) chromatographiert.

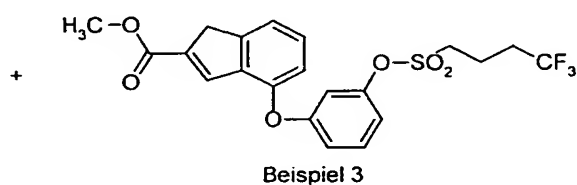
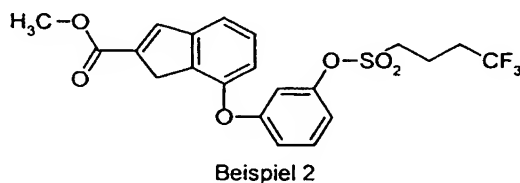
Ausbeute: 0,292 g (45% d. Th.)

$R_f = 0,67$  (Toluol/Ethylacetat = 1:1)

- 15      MS (DCI/ $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 448$  ( $\text{M} + \text{NH}_4$ )

**Beispiele 2 und 3**

- 20      4,4,4-Trifluor-1-butansulfonsäure-3-(2-methoxycarbonyl-indenyl-4-oxy)-phenylester  
 und      4,4,4-Trifluor-1-butansulfonsäure-3-(2-methoxycarbonyl-indenyl-7-oxy)-  
 phenylester



Eine Lösung von Beispiel 10A (0,904 g; 1,52 mmol) in Essigsäure (9 ml) und Bromwasserstoff, 48% ig in Wasser (3 ml) wird 24 h unter Rückfluß gerührt. Anschließend wird der Ansatz im Vakuum eingengt, der Rückstand in Ethylacetat (50 ml) aufgenommen und mit Wasser (3 x 50 ml) gewaschen. Die vereinten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und i.V. eingengt. Der Rückstand wird in Dichlormethan (8 ml) gelöst und bei  $-10^\circ\text{C}$  unter Argon mit Methanol (0,243 g, 7,60 mmol), N-Ethyl-N'-3-(dimethylaminopropyl)-carbodiimid Hydrochlorid (0,321 g; 1,67 mmol) und 4-Dimethylaminopyridin (0,019 g; 0,15 mmol) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Der Ansatz wird mit Wasser, zweimal mit ges. wäßriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und mit Wasser gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und i.V. eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol/Ethylacetat (10:1) chromatographiert.

Ausbeute: 0,357 mg (51% d. Th. eines ca. 2:1-Gemisches des Beispiel 2 und 3)

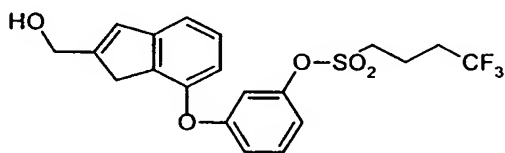
$R_f = 0,40$  (Toluol/Ethylacetat = 10:1)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,72$  (t,  $J = 0,5$  Hz, 1-CH des Indenylsubstituenten von Beispiel 2),  $7,69$  (t,  $J = 0,5$  Hz, 1-CH des Indenylsubstituenten von Beispiel 3)

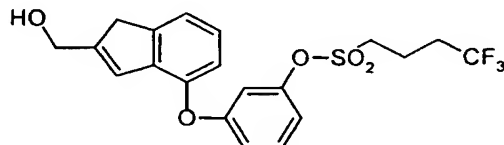
$\text{MS}(\text{DCI}/\text{NH}_3)$ :  $m/z = 474$  ( $\text{M} + \text{NH}_4$ )

## Beispiele 4 und 5

4,4,4-Trifluor-1-butansulfonsäure-3-(2-hydroxymethyl-indenyl-4-oxy)-phenylester (Beispiel 4) und 4,4,4-Trifluor-1-butansulfonsäure-3-(2-hydroxymethyl-indenyl-7-oxy)-phenylester (Beispiel 5)



Beispiel 4



Beispiel 5

Zur Lösung des 2:1-Gemisches der Beispiele 2 und 3 (283 mg, 0,62 mmol) in Dichlormethan (10ml) tropft man bei  $-70^\circ\text{C}$  unter Argon

Diisobutylaluminiumhydrid, 1 M in Dichlormethan (1,55 ml; 1,55 mmol) und läßt 45 min bei -70°C rühren. Anschließend wird der Ansatz auf -10°C erwärmt und mit Methanol (1 ml) und einer ges. wäßrigen Natrium-Kalium-Tartrat-Lösung (20 ml) versetzt. Die Wasserphase wird mit Dichlormethan (2 x 50 ml) extrahiert und die vereinten organischen Phasen werden getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und i.V. eingeeengt. der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol/Ethylacetat = 2:1 chromatographiert. Man erhält ein ca. 2:1-Gemisch der Beispiele 4 und 5 ( $R_f = 0,56$ , Toluol/Ethylacetat = 1:1, MS (DCI/ $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 446$  ( $\text{M} + \text{NH}_4$ )). Dieses Gemisch (120 mg) wird mittels präparativer HPLC (Daicel Chiralpak AD, 10 $\mu\text{m}$ , 250 x 20 mm, Fluß 6 ml/Min., Laufmittel 35% n-Heptan und 65% Ethanol, Detektion 260 nM, T = 40°C) in die Regioisomeren Beispiel 4 und Beispiel 5 getrennt.

Beispiel 4:

Ausbeute: 54 mg

Retentionszeit: 4,01 min

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta = 3,2$  (2H; 3- $\text{CH}_2$  vom Indanylsubstituenten), 6,71 (1H; 1-CH vom Indanyl) ppm

Beispiel 5:

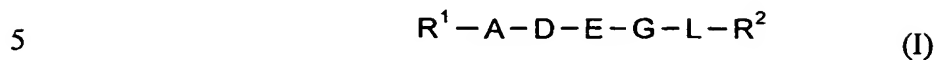
Ausbeute: 32 mg

Retentionszeit: 4,54 min

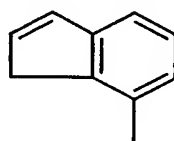
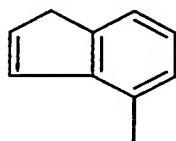
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta = 3,48$  (2H; 3- $\text{CH}_2$  vom Indanylsubstituenten), 6,50 (1H; 1-CH vom Indanylsubstituenten)

**Patentansprüche**

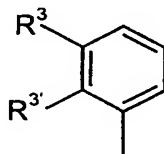
## 1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

R<sup>1</sup> für einen Rest der Formel

oder



10

worin

15

R<sup>3</sup> und R<sup>3'</sup> gemeinsam unter Einbezug der phenylischen Doppelbindung einen 5-gliedrigen, gesättigten, partiell ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus bilden, der ein bis zwei Heteroatome aus der Reihe S, N oder O oder einen Rest der Formel -NQ enthält,

worin

20

Q Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeutet,

25

und wobei alle oben aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten gegebenenfalls geminal substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Halogen, Carboxyl, Hydroxy, Phenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyloxy, Azid, Amino, Mono(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino oder Hydroxy substituiert sein kann,  
5 einer Gruppe der Formel  $-(CO)_b-NR^4R^5$ ,

worin

b eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

10 R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Phenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Acyl, cyclo(C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)-Acyl, Benzoyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Amino, Mono(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino substituiert ist, bedeuten,  
15

oder

20 R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein oder mehrere weitere(s) Heteroatom(e) aus der Reihe S, O und/oder einen oder mehrere Rest(e) der Formel  $-NR^8$  enthalten kann,

25 worin

R<sup>8</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Acyl bedeutet,

und

30 einer Gruppe der Formel  $-NR^6-SO_2-R^7$

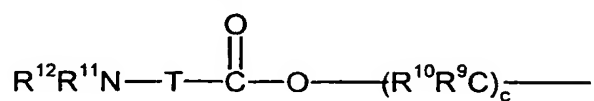
worin

$R^6$  Wasserstoff, Phenyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl oder  $(C_1-C_6)$ -Acyl bedeutet,

5

$R^7$  Phenyl oder  $(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeutet,

und einen Rest der Formel



10

worin

$c$  eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeutet,

15

$R^9$  und  $R^{10}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder  $(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeuten,

$T$  einen Rest der Formel  $-(CH_2)_d-$  bedeutet,

20

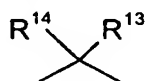
worin

$d$  eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeutet,

oder

25

$T$  einen Teil eines Aminosäurerestes der Formel



bedeutet,



worin

$R^{13}$  und  $R^{14}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl  
bedeuten,

5

oder

$R^{13}$  Wasserstoff oder Methyl bedeutet

10

und

$R^{14}$  ( $C_3$ - $C_8$ )-Cycloalkyl oder ( $C_6$ - $C_{10}$ )-Aryl oder Wasserstoff  
bedeutet, oder  
( $C_1$ - $C_8$ )-Alkyl bedeutet,

15

wobei das ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkyl gegebenenfalls durch Methythio, Hydroxy,  
Mercapto, Guanidyl oder durch eine Gruppe der Formel  
- $NR^{15}R^{16}$  oder - $NR^{17}$ -OC- substituiert ist,

20

worin

$R^{15}$  und  $R^{16}$  unabhängig voneinander Wasserstoff, ( $C_1$ - $C_8$ )-  
Alkyl oder Phenyl bedeuten

25

und

$R^{17}$  Hydroxy, Benzyloxy, ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkoxy oder die oben  
aufgeführte Gruppe - $NR^{15}R^{16}$  bedeutet,

oder das (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl gegebenenfalls durch (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Halogen oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder Amino substituiert ist,

5 oder das (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl gegebenenfalls durch Imidazolyl oder Indolyl substituiert ist, worin die entsprechenden -NH-Funktionen gegebenenfalls durch (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder durch eine Aminoschutzgruppe geschützt sind,

10 R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder eine typische Aminoschutzgruppe bedeuten,

oder

15 R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom aus der Reihe S, O oder einen Rest der Formel -NR<sup>18</sup> enthalten kann,

20 worin

R<sup>18</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder Phenyl bedeutet,

25 A und E gleich oder verschieden sind und für eine Bindung oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylen stehen,

D für ein Sauerstoffatom oder für einen Rest der Formel -S(O)<sub>c</sub>- oder -N(R<sup>19</sup>)- steht,

30 worin

e eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

R<sup>9</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Acyl bedeutet,

5 G für zweifach gebundenes (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl oder für einen zweifach gebundenen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

10 Hydroxy, Trifluormethyl, Carboxyl, Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Hydroxy(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, sowie Gruppen der Formeln -CO-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>-NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>, -NR<sup>22</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>23</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>-(CO)<sub>h</sub>-NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup> und -OR<sup>26</sup>,

15 worin

f eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

g und h gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0 oder 1 bedeuten,

20

R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

25

R<sup>22</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>6</sup> hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

R<sup>23</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>7</sup> hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

30

R<sup>24</sup> und R<sup>25</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

oder unabhängig voneinander einen Rest der Formel

$-(CH_2)_i-NR^{27}R^{28}$  darstellen,

5

worin

i eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

10

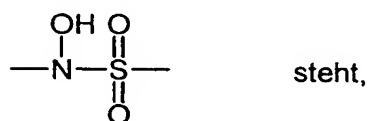
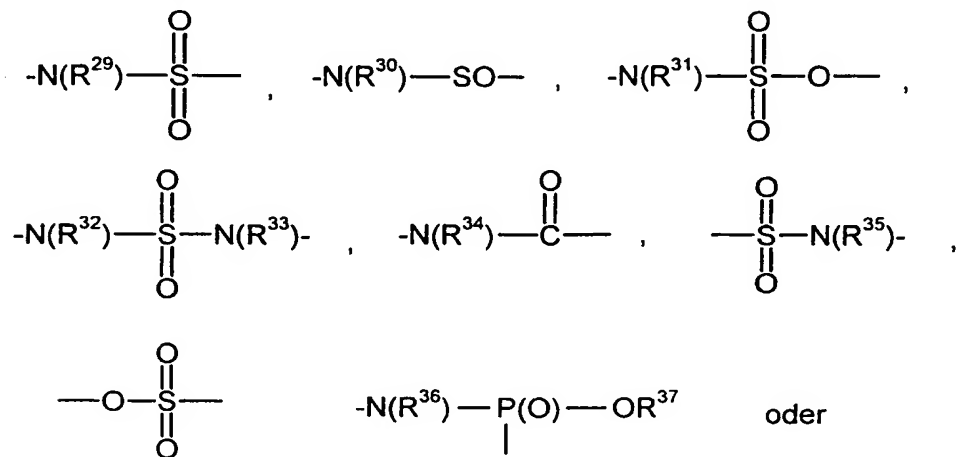
und

$R^{27}$  und  $R^{28}$  die oben angegebene Bedeutung von  $R^4$  und  $R^5$  haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

15

$R^{26}$  ( $C_6$ - $C_{10}$ )-Aryl bedeutet,

L für einen Rest der Formel  $-O-$ ,  $-NH-$ ,



wobei die Anbindung der Reste an G linksbündig erfolgt,

und worin  $R^{29}$ ,  $R^{30}$ ,  $R^{31}$ ,  $R^{32}$ ,  $R^{33}$ ,  $R^{34}$ ,  $R^{35}$ ,  $R^{36}$  und  $R^{37}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder  $(C_1-C_4)$ -Alkyl bedeuten,

5

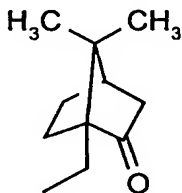
oder

$R^{29}$  einen Rest der Formel  $-SO_2R^2$  bedeutet,

10  $R^2$  für  $(C_6-C_{10})$ -Aryl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

15 Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Amino und  $(C_1-C_6)$ -Alkyl, oder

für den Rest der Formel



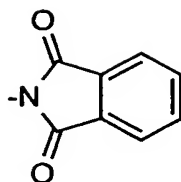
oder Morpholin steht, oder

für  $C_3-C_8$ -Cycloalkyl steht, oder

20 für  $(C_1-C_{12})$ -Alkyl,  $(C_2-C_{12})$ -Alkenyl oder  $(C_2-C_{12})$ -Alkinyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Cyano, Azido,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy,  $(C_1-C_6)$ -Perfluoralkoxy, partiell fluoriertem  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy, einem Rest der Formel

25



, -NR<sup>38</sup>R<sup>39</sup>,

worin

5 R<sup>38</sup> und R<sup>39</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

10

Halogen, Nitro, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy und einer Gruppe der Formel -NR<sup>40</sup>R<sup>41</sup>,

worin

15

R<sup>40</sup> und R<sup>41</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Acyl bedeuten,

und einem 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

20

Halogen, Nitro, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy und einer Gruppe der Formel -NR<sup>40</sup>R<sup>41</sup>,

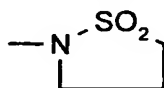
25

worin

R<sup>40</sup> und R<sup>41</sup> wie oben definiert sind,

oder

L und R<sup>2</sup> gemeinsam für einen Rest der Formel

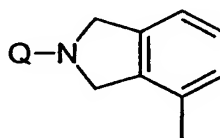


5

stehen,

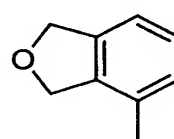
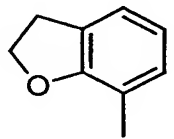
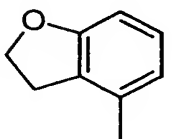
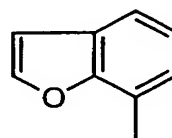
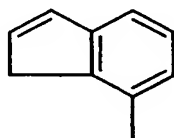
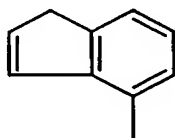
und deren pharmazeutisch verträgliche Salze,

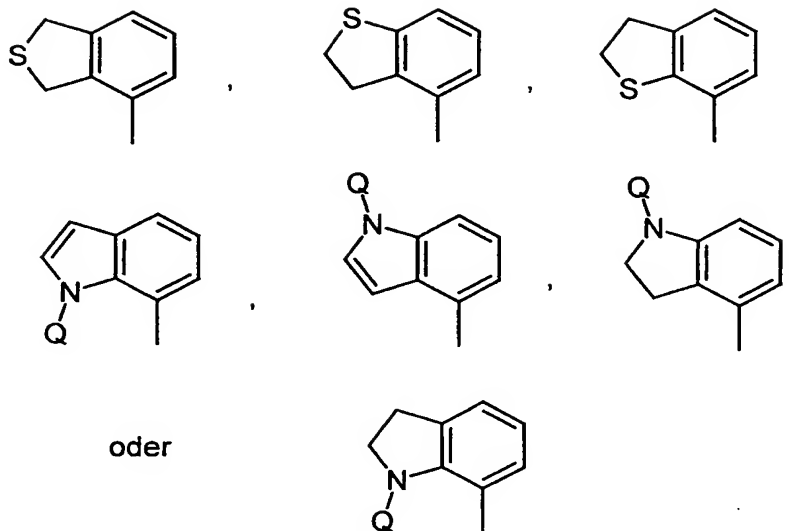
mit der Maßgabe, daß R<sup>1</sup> nicht für einen unsubstituierten oder wie oben  
10 beschriebenenen substituierten Rest der Formel



stehen darf, worin Q die oben angegebene Bedeutung hat.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1,  
15 R<sup>1</sup> für einen Rest der Formel





oder

steht,

worin

Q Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl bedeutet,

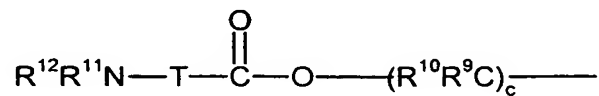
5

und wobei die oben aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten gegebenenfalls geminal substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

10

Fluor, Chlor, Carboxyl, Hydroxyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkoxy-carbonyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, das seinerseits durch Fluor, Chlor oder Hydroxy substituiert sein kann,

und einen Rest der Formel



15

worin

c eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeutet,



$R^9$  und  $R^{10}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder  $(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeuten,

T einen Rest der Formel  $-(CH_2)_d-$  bedeutet,

5

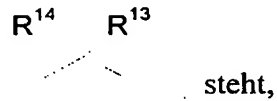
worin

d eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeutet,

10

oder

T für einen Teil eines Aminosäurerestes der Formel



15

worin

$R^{13}$  und  $R^{14}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder  $(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeuten,

20

oder

$R^{13}$  Wasserstoff oder Methyl bedeutet

und

25

$R^{14}$  Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl oder Wasserstoff bedeutet, oder  $(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeutet,

wobei das Alkyl gegebenenfalls durch Methylthio, Hydroxy, Mercapto, Guanidyl oder durch eine Gruppe der Formel  $-NR^{15}R^{16}$  oder  $-NR^{17}-OC-$  substituiert ist,

5 worin

R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder Phenyl bedeuten

10 und

R<sup>17</sup> Hydroxy, Benzyloxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder die oben aufgeführte Gruppe -NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> bedeutet,

15 oder das (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl gegebenenfalls durch Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy oder Amino substituiert ist.

20 oder

R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeuten,

25 oder

R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholinyl-Piperidinyll oder Piperazinyllring bilden,

30 A und E gleich oder verschieden sind und für eine Bindung oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylen  
stehen,

D für ein Sauerstoffatom steht,

5 G für zweifach gebundenes Phenyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Hydroxy, Trifluormethyl, Carboxyl, Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Hydroxy(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl, sowie Gruppen der Formeln -CO-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>-NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>, -NR<sup>22</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>23</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>-(CO)<sub>h</sub>-NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup> und -OR<sup>26</sup>,

10

worin

f eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

15

g und h gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0 oder 1 bedeuten,

R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

20

R<sup>22</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>6</sup> hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

R<sup>23</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>7</sup> hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

25

R<sup>24</sup> und R<sup>25</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, oder unabhängig voneinander einen Rest der Formel -(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>-NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup> darstellen,

30

worin

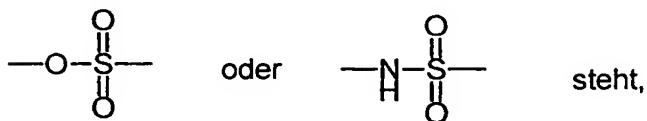
i eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,

und

5  $R^{27}$  und  $R^{28}$  die oben angegebene Bedeutung von  $R^{20}$  und  $R^{21}$  haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

$R^{26}$  Phenyl oder Naphthyl bedeutet,

10 L für einen Rest der Formel



wobei die Anbindung der Reste an G linksbündig erfolgt,

15  $R^2$  für  $(C_1-C_{10})$ -Alkyl steht, das gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituten substituiert ist, die aus der Gruppe ausgewählt sind die besteht aus:

Fluor, Chlor, Brom, Phenyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Azido,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy,  $(C_1-C_5)$ -Perfluoralkoxy oder partiell fluoriertem  $(C_1-C_4)$ Alkoxy

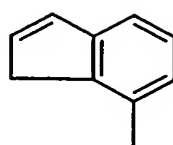
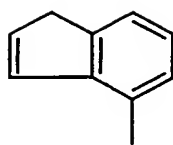
20

und deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

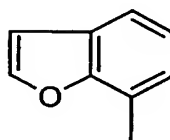
3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1,

25 in welcher

$R^1$  für einen Rest der Formel



oder



steht,

und wobei die oben aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

- 5 Chlor, Fluor, Hydroxyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das seinerseits durch Hydroxy substituiert sein kann,

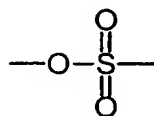
A und E gleich oder verschieden sind und für eine Bindung stehen,

- 10 D für ein Sauerstoffatom steht,

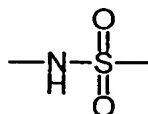
- G für zweifach gebundenes Phenyl steht, das gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

- 15 Hydroxy, Trifluormethyl, Carboxyl, Fluor, Chlor, Brom, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, Hydroxy(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy

- L für einen Rest der Formel



oder



steht,

20

wobei die Anbindung der Reste an G linksbündig erfolgt,

$R^2$  für  $(C_1-C_8)$ -Alkyl steht, das gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

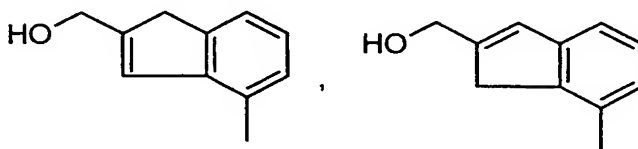
Fluor, Chlor, Brom, Phenyl, Trifluormethyl oder Trifluormethyl-substituiertem  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy,

und deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

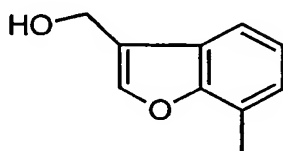
4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß Anspruch 1

in welcher

$R^1$  für einen Rest der Formel



oder



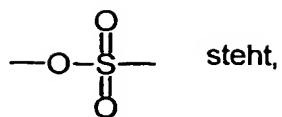
steht,

A und E für eine Bindung stehen,

D für ein Sauerstoffatom steht,

G für zweifachgebundenes Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Brom substituiert ist,

L für einen Rest der Formel

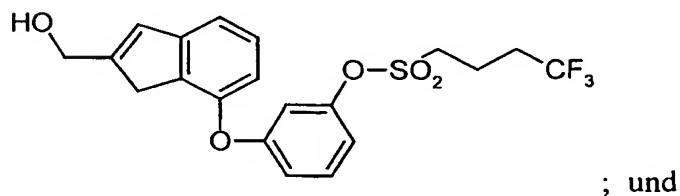
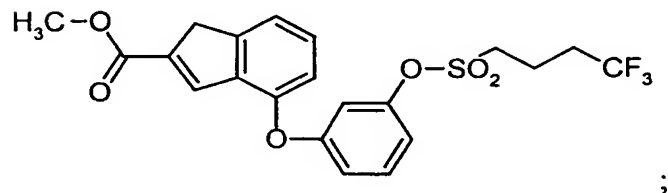
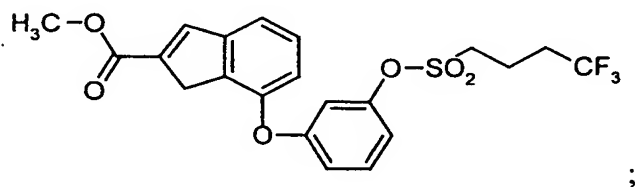
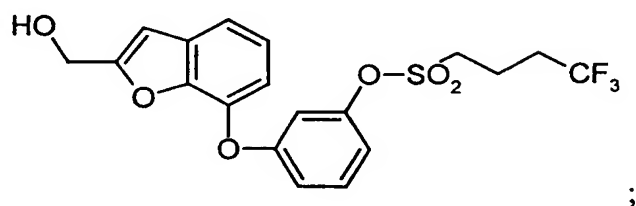


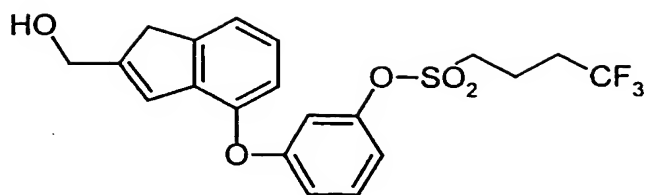
wobei die Anbindung des Restes an G linksbündig erfolgt,

- 5             $R^2$     für  $(C_1-C_4)$ -Alkyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor oder Trifluormethyl substituiert ist,

und deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

- 10          5.    Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe

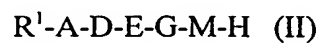




6. Verfahren zur Herstellung von neuen Arylsulfonamiden und Analoga gemäß Ansprüchen 1 bis 5 dadurch gekennzeichnet, daß man

5

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



10

in welcher

$R^1$ , A, D, E und G die oben angegebene Bedeutung haben und

M für Sauerstoff oder  $-N(R^{42})-$  steht

15

worin

$R^{42}$  Wasserstoff oder  $(C_1-C_4)$ -Alkyl ist,

20

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



in welcher

25

$R^2$  die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,



R<sup>43</sup> für Halogen, vorzugsweise Chlor oder Iod steht,

U für einen Rest der Formel -SO<sub>2</sub>-, -SO-, -CO-, -P(O)(OR<sup>37</sup>)- oder eine Einfachbindung steht,

5

worin

R<sup>37</sup> die oben angegebene Bedeutung hat,

10

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)



in welcher

15

R<sup>1</sup>, A, D, E, G, M, U und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, umgesetzt werden

20

oder

[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

25

zunächst mit Chlorsulfonsäuretrialkylsilylester, vorzugsweise Chlorsulfonsäuretrimethylsilylester, umgesetzt werden, mit einer Säure versetzt werden und dann mit einem Chlorierungsmittel, vorzugsweise Phosphorpentachlorid, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (IV)

30



in welcher

$R^1$ , A, D, E, G und M die oben angegebene Bedeutung haben,

5 umgesetzt werden und anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V)



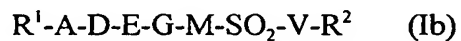
10 in welcher

$R^2$  die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und

V für Sauerstoff oder Stickstoff steht,

15

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib)



20 in welcher

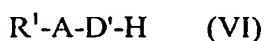
$R^1$ , A, D, E, G, M, V und  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung haben,

25 in inerten Lösemitteln in Anwesenheit von  $Bzl-NEt_3^+Cl^-$  und einer Base, umgesetzt werden

oder

[C] Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)

30



in welcher

R<sup>1</sup> und A die oben angegebene Bedeutung haben und

5

D' für Sauerstoff, Schwefel oder -N(R<sup>19</sup>)- steht und

R<sup>19</sup> die oben angegebene Bedeutung hat,

10

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)



in welcher

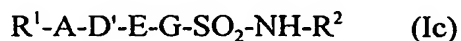
15

E, G und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben und

R<sup>44</sup> für eine Abgangsgruppe, bevorzugt Halogen, besonders bevorzugt  
Fluor, Chlor oder Brom steht,

20

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ic)



25

in welcher

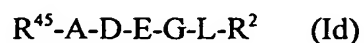
R<sup>1</sup>, A, D', E, G und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

umgesetzt werden,

30

oder

[D] Verbindungen der allgemeinen Formel (Id)



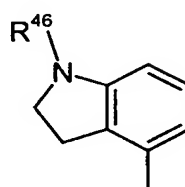
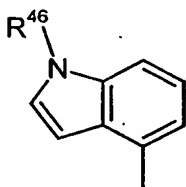
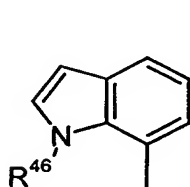
5

in welcher

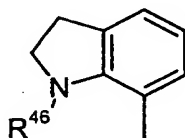
A, D, E, G, L und  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung haben und

10

$R^{45}$  für Reste der Formeln



oder



steht,

worin

$R^{46}$  für  $(C_1\text{-}C_6)$ -Alkyl steht,

15

mit Chlorameisensäureester, vorzugsweise Chlorameisensäure-1-(1-chlor)-ethylester oder Chlorameisensäuremethylester, und anschließend mit Alkoholen, bevorzugt Methanol, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie)

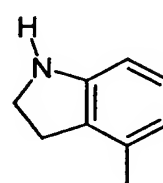
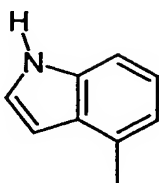
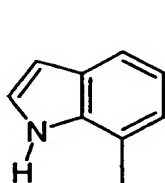
20



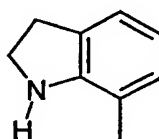
in welcher

A, D, E, G, L und  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung haben und

$R^{47}$  für Reste der Formeln



oder



steht,

5

umgesetzt werden

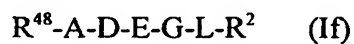
oder

10

[E] Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie)

mit  $(C_1-C_6)$ -Ketonen oder  $(C_1-C_6)$ -Aldehyden in Gegenwart eines Reduktionsmittels, vorzugsweise Natriumcyanoborhydrid, gegebenenfalls in der Gegenwart einer Säure zu Verbindungen der allgemeinen Formel (If)

15



in welcher

20

A, D, E, G, L und  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung haben und

$R^{48}$  für  $(C_3-C_6)$ -Alkenyl oder  $(C_1-C_6)$ -Alkyl steht,

umgesetzt werden

oder

5 [F] Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie) mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)



in welcher

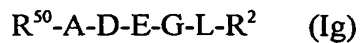
10

Q die oben angegebene Bedeutung hat,

$R^{49}$  für eine Abgangsgruppe, bevorzugt Halogen steht,

15

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ig)



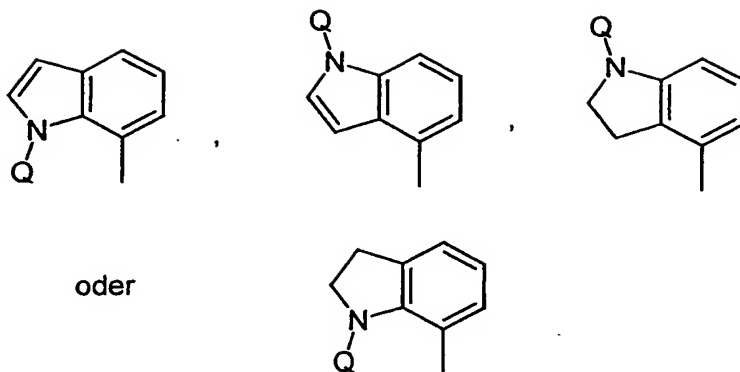
20

in welcher

A, D, E, G, L und  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung haben und

$R^{50}$  für einen Rest der Formel

25



oder

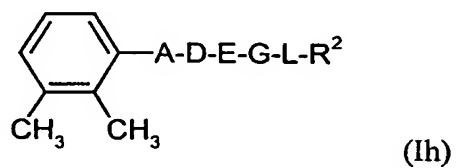
worin

5 Q die oben angegebene Bedeutung hat,

oder

[G] Verbindungen der allgemeinen Formel (Ih)

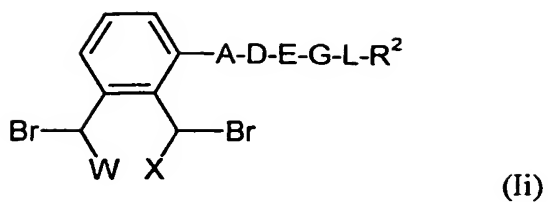
10



in welcher

15 A,D,E,G,L und  $\text{R}^2$  die oben angegebene Bedeutung haben,

durch radikalische Bromierung, beispielsweise mit N-Bromsuccinimid, in einem inerten Lösungsmittel in Verbindungen der allgemeinen Formel (Ii)



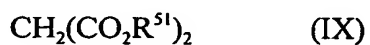
in welcher

5 A, D, E, G, L und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

und einer der Substituenten W oder X für Brom und der andere für Wasserstoff steht,

10 überführt werden,

und anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)

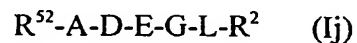


15

in welchen

R<sup>51</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl steht und

20 in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ij)

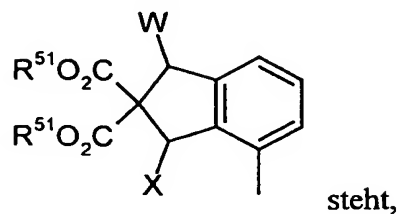


25 in welcher

A, D, E, G, L und R<sup>2</sup> die oben genannte Bedeutung haben und



$R^{52}$  für einen Rest der Formel

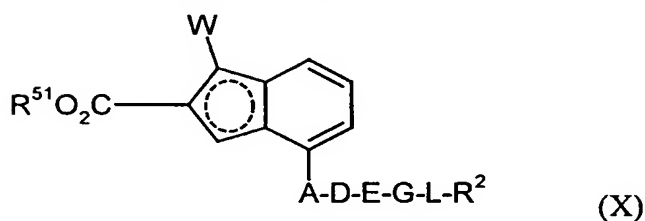


worin

5

$R^{51}$ , W und X die oben genannte Bedeutung haben,

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (X)



10

in welcher

A, D, E, G, L,  $R^2$ , W und  $R^{51}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

15

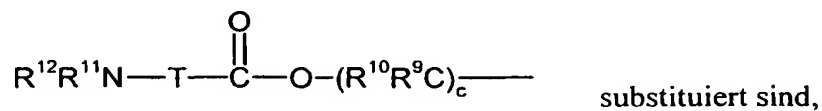
umgesetzt werden,

und abschließend eine Reduktion zu der Methylhydroxyfunktion durchführt,

oder

20

[H] im Fall, daß  $R^1$  für die oben aufgeführten Ringe steht, die durch den Rest der Formel



worin

c, T, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

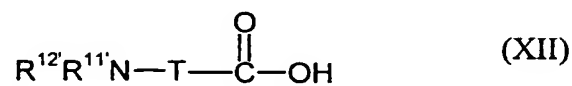
5

Verbindungen der allgemeinen Formel (XI)



10

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XII)



in welcher

15

T die oben angegebene Bedeutung hat,

R<sup>11'</sup> für Wasserstoff steht

20

und

R<sup>12'</sup> für eine der oben aufgeführten Aminoschutzgruppen, vorzugsweise für tert. Butyloxycarbonyl steht,

25

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base und eines Hilfsstoffes,

umsetzt,

und die Aminoschutzgruppe nach üblichen Methoden abspaltet,

und dann gegebenenfalls die Aminogruppe mit einem Aldehyd oder Keton reaktiv alkyliert oder dialkyliert,

5

oder mit einem Halogenid alkyliert oder dialkyliert,

und gegebenenfalls in Abhängigkeit der oben aufgeführten Substituenten nach üblichen Methoden wie beispielsweise einer Alkylierung oder Veresterung Derivatisierungen anschließt,

10

und in einem letzten Schritt eine Reduktion mit  $\text{BH}_3 \times \text{S}(\text{CH}_3)_2$  in Tetrahydrofuran durchführt,

15

und im Fall der reinen Enantiomeren eine HPLC-Trennung nach üblichen Methoden durchführt,

und gegebenenfalls die oben aufgeführten Substituenten nach üblichen Methoden eingeführt und derivatisiert werden,

20

und im Fall D ist = -SO- oder -SO<sub>2</sub>- ausgehend von den entsprechenden Thioethern (D = S) eine Oxidation nach üblichen Methoden durchgeführt wird,

und im Fall der Ammoniumverbindungen ausgehend von den entsprechenden Aminen eine Alkylierung durchgeführt wird.

25

7. Pharmazeutische Zubereitungen, die als aktiven Bestandteil mindestens eine Verbindung gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 5 in Zusammensetzung mit mindestens einem pharmazeutisch verträglichen im wesentlichen nichtgiftigen Träger oder Exzipienten umfaßt.

30

8. Verbindungen nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 5 zur Verwendung als Medikament in der Behandlung von Menschen und Tieren.
- 5 9. Verwendung der Verbindungen gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 5 für die Herstellung eines Medikamentes zur Prävention und/oder Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen.
- 10 10. Verwendung der Verbindungen gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 5 für die Herstellung eines Medikamentes zur Prävention und/oder Behandlung von cerebralen Ischämien und Schädel/Hirn-Trauma.
- 15 11. Verwendung der Verbindungen gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 5 zur Behandlung von Schmerzzuständen, Emesis, Übelkeit, Glaukom, Asthma, Anorexie, Konvulsionen, Rheuma, Sedation und Bewegungsstörungen.
- 20 12. Verwendung der Verbindungen gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 5 zur Behandlung von bakteriellen oder viralen Infektionen, Autoimmunerkrankungen, entzündlicher oder autoimmunologisch bedingter Erkrankungen der Gelenke des Knochen- und Muskelapparates, der inneren und äußeren Organe, des zentralen Nervensystems, der Sinnesorgane und des blutbildenden Systems bei Mensch und Tier.
13. Verwendung der Verbindungen gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 5 zur Behandlung von Migräne und Spastizität.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/05682

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C309/65 C07D307/80 A61K31/255 A61K31/343

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 532 237 A (M. GALLANT, ET AL.) 2 July 1996 (1996-07-02) column 14 -column 15; claims	1,7,9, 11,12
E	WO 99 48871 A (OTSUKA PHARMACEUTICAL) 30 September 1999 (1999-09-30) page 3 -page 7; claims 1,27; example 35	1,7,8
P,A	DE 197 40 785 A (BAYER) 27 August 1998 (1998-08-27) page 2 -page 5; claims 1,14-19	1,7-12

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 November 1999

Date of mailing of the international search report

30/11/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

English, R

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 99/05682

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 11-13  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
Observation : Although Claims Nos 11-13 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound or composition.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐  
☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter. Appl. Application No

PCT/EP 99/05682

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5532237	A	02-07-1996	AU 703913 B	01-04-1999
			AU 4616696 A	04-09-1996
			CA 2211836 A	22-08-1996
			WO 9625397 A	22-08-1996
			EP 0809630 A	03-12-1997
			JP 10508870 T	02-09-1998
WO 9948871	A	30-09-1999	NONE	
DE 19740785	A	27-08-1998	AU 6396598 A	09-09-1998
			WO 9837061 A	27-08-1998
			ZA 9801419 A	24-08-1998

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. Ionales Aktenzeichen

PCT/EP 99/05682

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07C309/65 C07D307/80 A61K31/255 A61K31/343

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07C C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 532 237 A (M. GALLANT, ET AL.) 2. Juli 1996 (1996-07-02) Spalte 14 -Spalte 15; Ansprüche	1,7,9, 11,12
E	WO 99 48871 A (OTSUKA PHARMACEUTICAL) 30. September 1999 (1999-09-30) Seite 3 -Seite 7; Ansprüche 1,27; Beispiel 35	1,7,8
P,A	DE 197 40 785 A (BAYER) 27. August 1998 (1998-08-27) Seite 2 -Seite 5; Ansprüche 1,14-19	1,7-12

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

22. November 1999

Abenddatum des Internationalen Recherchenberichts

30/11/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

English, R



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/ 05682

## Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 11-13  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
**Bemerkung: Obwohl die Ansprüche 11-13 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.**
2. ☐ Ansprüche Nr.   
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.   
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/05682

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 5532237	A	02-07-1996	AU	703913 B	01-04-1999
			AU	4616696 A	04-09-1996
			CA	2211836 A	22-08-1996
			WO	9625397 A	22-08-1996
			EP	0809630 A	03-12-1997
			JP	10508870 T	02-09-1998
WO 9948871	A	30-09-1999	KEINE		
DE 19740785	A	27-08-1998	AU	6396598 A	09-09-1998
			WO	9837061 A	27-08-1998
			ZA	9801419 A	24-08-1998